THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA

Scientific Legacy Symposium

Thursday, March 23, 2000

Record of Proceedings

Medical Research Council of Canada
Conseil de recherches médicales du Canada

Canada

Canadian Institutes of Health Research
410 Laurier Avenue W.
9th Floor
Address Locator 4209A
OTTAWA, ONTARIO, CANADA
K1A 0W9
www.cihr.ca

© Public Works and Government Services Canada, 2000
Cat. No. MR21-23/2000E
ISBN 0-662-29335-5

THE MEDICAL RESEARCH COUNCIL OF CANADA

Scientific Legacy Symposium

Thursday, March 23, 2000

Record of Proceedings

Medical Research Council of Canada
Conseil de recherches médicales du Canada

Canada

Table of Contents

Foreword 3
Forty Years of Research: A Word from the Chair 4
The Future of Alumni and Friends 5
During the MRC... The History 7
After MRC... The Future Begins Today 10
Cancer Research: A Requirement for Partnerships 12
Private/Public Partnerships in the Life Sciences 15
Human Research: From Subjects to Persons to Peoples 18
The Role of Philanthropy in Medical Research 21
Transforming a Vision into reality 24
Homage to Former MRC Presidents 27
Forty Years of Excellence Serving Canadians 31
Genetics: From Evolution to Genome — Aspects of Evolution 32
Genetics: From Evolution to Genome — Dealing with Mutations 34
Cancer Progression and Chemotherapy 36
Genetic and Endocrine Mechanisms as a Cause of Breast and Prostate Cancers 38
Treatment of Psychosis: From Clone to Clinic 40
The Autism Equation 42
Autonomic Nervous System Dysfunctions and Hypertension 44
Tackling the Global Epidemic of Cardiovascular Disease: The Need for a Multidimensional Approach 46
The Impact of Developmental Biology on Human Health 48
Developmental Biology and Health: Importance for Understanding Congenital Anomalies 51
Genetic Control of Natural Resistance to Infections 54
From the Farm to Big Pharma: The Development of Antiviral Therapy for Hepatitis B 56
Health Services Research and the Determinants of Health 58
Population Health: The Ultimate Outcome 61

101-00293/

Ottawa • March 23, 2000

Foreword

The March 24-26 celebrations of the legacy of the Medical Research Council were crowning moments for a young institution, merely 40 years old, that showed courage in reinventing itself. We owe this milestone in the history of Canadian health research to the leadership of its last President, Dr. Henry Friesen, and his Council, who displayed vision and determination.

The MRC Legacy Scientific Symposium, while crowded with back-to-back presentations by more than a dozen speakers, demonstrated the breath of Canada's expertise in all facets of health research. Researchers are the pride of this country. Through excellence in their scientific field, presenters clearly were motivated by the quest to probe the inner workings of the human body, to listen to its signals, test hypotheses and provide solutions - to improve our human condition.

I wish to thank presenters for their insightful exposés and for focusing their research endeavours on what the future, through the Canadian Institutes of Health Research, will provide in terms of opportunities to build on such a rich legacy. Heartfelt thanks to all MRC past presidents who entertained participants during lunch with anecdotes of precious moments experienced during their tenure. Finally, our co-chairs, Madame Monique Bégin and Dr. Michael Smith, deserve our appreciation for having managed a tight schedule and disciplined a roster of experts who could have enlightened us for hours.

As researchers, we can look forward to many years of growth, innovation and better funding in Canada. The climate for conducting research has never been better. On your behalf, I wish the President of CIHR, Dr. Alan Bernstein, and members of his Governing Council, fortitude and boldness in steering our future.

Dr. Claude Roy, MD

Forty Years of Research: A Word from the Chair

The **Hon. Monique Bégin**, now with the Faculty of Health Sciences at the University of Ottawa, traced her "bonding with medical research" back to the earliest days after her swearing in as Minister of National Health and Welfare in September 1977.

She recalled that her very first meeting as Minister was with Jean de Margerie, Vice-President of the Medical Research Council (MRC), who urged immediate action to appoint the new President of the MRC. "I didn't know I was the Minister of Medical Research," she told participants. But as she began to meet some of the country's leading medical researchers, she developed immense respect for the research, creativity, innovation, originality and, above all, the love of learning and intellectual curiosity that characterized the field.

"Together with extraordinary intellectual functioning and output, I met exceptionally rare individuals of a humanity, sensitivity and sensibility that I shall never forget," Mme. Bégin stated. She acknowledged the many people in the room who had advised her over her seven-year career as Minister of Health and Welfare, as well as those who have kept her connected with the medical research community in the intervening years.

The Future of Alumni and Friends

Dr. Aubie Angel, founder and current President of the Alumni and Friends of the MRC (AFMRC), recalled that the research funding picture six years ago was far less encouraging than it is today. Cutbacks threatened the MRC's survival, and many researchers felt decision-makers had failed to appreciate the Council's value to health care, medical research, medical education and the wider economy.

In 1996, Dr. Henry Friesen encouraged a group of former awardees to form an alumni association to promote the MRC's goals and increase its profile. The association was set up as an independent corporation, dedicated to the goals of the Council and to the broader objective of expanding community understanding of the importance of health research. Dr. Angel said the organization has since grown to a total of 260 active members, plus several corporate partners. It now publishes a widely-read newsletter that keeps Members of Parliament, Senators, faculties of medicine and university presidents up to date on the MRC's activities.

The AFMRC has actively sought out community-based organizations that share its interest in state-of-the-art medical research. The organization is also in its third year as an active participant in National Health Research Awareness Week, along with the MRC, the Association of Canadian Teaching Hospitals and the Association of Canadian Medical Colleges.

The formation of the Canadian Institutes for Health Research (CIHR) is a turning point for the AFMRC. At first, Dr. Angel said, members were fearful and were anxious to ensure that the MRC's high research standards would be maintained. However, a member survey found the following:

- More than 80% of the people involved with the AFMRC felt the organization's work should continue in support of the CIHR.
- 60% felt the AFMRC should develop a new mandate that is appropriate to the goals and structure of the new research body.
- More than 60% said the AFMRC should seek out new partnerships beyond its current fund-raising program.
- More than 80% supported efforts to expand the organization's membership base to all health disciplines.
- About 80% of respondents said the AFMRC should change its name to reflect the reality that the MRC will no longer have an independent presence.

Dr. Angel said this feedback was incorporated into a set of guidelines for the new Friends of Canadian Health Research (FCHR), the successor organization to the AFMRC. FCHR will

- assist the MRC and, ultimately, the CIHR in achieving their strategic goals;
- serve in an advisory capacity to CIHR and individual institutes;
- build partnerships with voluntary organizations, universities and corporations;
- organize annual meetings to draw attention to the first-rate interdisciplinary and intersectoral research; and
- attempt to build a broader membership base drawn from all the health disciplines.

During the MRC... The History

Michael Bliss, Professor of History at the University of Toronto, said it might be too soon to attempt to place the MRC in its proper historical perspective, since everyone involved is still too close to the story. But he said the Council's history would almost certainly be the story of a little granting agency that grew, increasing its budget 100-fold — from $2.4 million in 1960 to more than $250 million today. In this way, MRC emerged as the "sponsor and catalyst for a modern research enterprise with linkages throughout the public and private sectors," touching the lives of thousands of scientists and many other Canadians.

Historians will want to place the MRC within a broader context, including the larger federal role in research and development during the second half of the 20th century. As health moved to the top of the public policy agenda, and early breakthroughs "lifted the inevitability" of plagues and starvation, medical research "was one area of spending in which Ottawa almost never got criticized for allocating too much money," Dr. Bliss said. Over time, Canadians "came to hunger for and expect improvements to their health and longevity, almost as a matter of right. It was the evolution of such expectations that buttressed the decisions of politicians to steadily increase funding for medical research."

Canada got off to a relatively slow start in medical research, particularly in comparison to the United States, Dr. Bliss said. In this respect, any history of the MRC would have to pay significant tribute to the U.S. foundations that underwrote early medical research in Canada. Without support from the Rockefeller and Carnegie Foundations and the National Institutes of Health, "Canadian medical research would have been significantly impoverished," he said. "We're lucky that the border means so little in medical research, and that in their passion for excellence, the Americans are so generous."

Future historians might also contrast research efforts in Canada and the U.S. and ask sweeping questions about competing American and British influences. On the surface, it might appear that the MRC was modelled more on institutions in the U.K.; however, the introduction of the CIHR reflects a shift in the direction of U.S. structures. Historians will also note that Canadian geography shaped the granting practices of the MRC and other federal agencies, encouraging them to spread dollars across the country rather than centralizing resources in Ottawa laboratories.

The other side of the story is that historians might ask exactly what Canadians got for their investment. "What was the payoff from that research?" Dr. Bliss asked. "How do you most objectively measure it? Can it be measured objectively at all?" While it is clear that MRC funding touched a large number of projects and research scientists, "evaluating the quality of their work and trying to relate outcomes to costs and measure the marginal benefit of spending a dollar on research is incredibly difficult." While that type of analysis wasn't high on researchers' agendas in the early years, the need to document bottom-line results is now much more clear.

Historians will certainly see "that you have been utterly convinced of the value of your activities, and have devoted immense education and skill to the lobbying efforts that went into the year-by-year effort to persuade politicians to support research." Although researchers haven't always been entirely satisfied with the result, he acknowledged that effort has been "a fabulous success story by practically any standard."

In a brief overview of the life and times of the MRC, Dr. Bliss stressed the quality of leadership the Council received from all its presidents, touching on the individual mark that each leader made on the organization and its evolution. He also reminded participants that many of the issues currently facing the MRC have deep roots — debates about the relative merits of investigator-driven and prioritized research, for example, go back many years, as does a frustration with the "maddeningly short time horizon" in which funding priorities are set.

By the mid-1980s, the MRC's leaders realized that the research community could not continue counting on the federal government as a sustainable source of funding. MRC committees began considering university-industry liaisons as early as 1984, and the Council moved swiftly in the late 1980s to encourage interdisciplinary, multi-centre research projects. This "new scientific pluralism" reflected an era of hospital-based and stand-alone research institutes, the emergence of new health-related disciplines in the basic and social sciences, and greater emphasis on evaluative research.

"When Henry Friesen became president of the MRC in 1991, it was clear to him and to many others on Council that the pace of change had to speed up," Dr. Bliss stated. A broad-ranging strategic planning exercise in 1992 and 1993 took the Council in the direction of new research areas and new partnerships, reflecting a policy preference on Dr. Friesen's part that "was not instantly and totally popular with the MRC community." Dr. Bliss recalled the "fault lines" that began to open when the period following the strategic planning process brought renewed cutbacks, rather than a rush of new funds. "The feeling of many researchers that the MRC leadership was acquiescing in, if not actually facilitating, the death of serious scientific research in Canada contrasted with the feeling of others, especially in political circles here in Ottawa and perhaps in the MRC secretariat itself, that the hard-core scientist had too strong a sense of entitlement and too little understanding of the changing realities."

Momentum for the CIHR began to build out of that ongoing discussion, and it took concrete shape when Dr. Friesen presented the idea in rapid succession to the MRC's governing council and to Health Minister Allan Rock. There can be little doubt, he concluded, that if Malcolm Brown was the dominant figure of MRC's early years, Henry Friesen occupied that same position in the latter years.

After MRC...
The Future Begins Today

Dr. Mo Watanabe, former Dean of the Faculty of Medicine, University of Calgary, noted that the MRC's vision had actually begun many years ago, with the broadened vision that grew out of the 1992 strategic plan. At that time, the MRC's focus was on biomedical research, but funding had become very scarce and unstable — to the extent that some researchers had had their grants approved despite a lack of actual funds to support them.

The early 1990s was also a time when escalating health care costs motivated a number of governments to form Royal Commissions or task forces, looking at how to preserve Medicare. "People were beginning to move into utilization studies, outcomes research and health services research to begin to address what we needed to know in this country if we were going to improve the health care system," Dr. Watanabe recalled. Recognizing an "incredible need for evidence for managing and making decisions in the health care sector," the MRC realized that it "could lend legitimacy to health research, signalling academe of the importance of this research." This realization led to the formation of a task force on health research, which met between 1992 and 1994 and found wide-ranging support for the MRC's involvement in this area.

There was not full consensus, however. The task force picked up some concern that a broader focus would erode research support for biomedical science, Dr. Watanabe said. "On the other hand, the health researchers were afraid that the biomedical researchers were going to start taking over the agenda of the broad-based health research issues." He suggested that the task force's three main recommendations are still pertinent today. Namely, the group called on the MRC to:

- offer leadership in developing and co-ordinating a health research agenda for Canada;

- adapt and make available all of its programs to a full range of health researchers in every discipline relevant to health; and
- ensure that its structure and function fully reflect its mandate and allow for a true peer review process.

The task force also recommended that the MRC change its name to the Health Research Council, and take steps to garner additional resources and promote partnerships across the spectrum of health research. The Council approved the recommendations in early 1994, established four new peer review committees later that year and saw the first dollars flow toward a broader health research mission in 1995. The committees dealt with population health and determinants of health, health care service delivery, the psycho-social/behavioural aspects of health, and health personnel.

In its search for new dollars, the MRC sought and received major funding for a centre of excellence in health services research, then circulated a proposal for a $65 million health services research foundation, in partnership with the National Health Research and Development Program (NHRDP) and Health Canada. "Everyone said it was crazy to go after governments for more money when there was no money for anything," Dr. Watanabe said. But the project found its way into the 1996 budget speech — an outcome that Dr. Watanabe attributed to the fact that it was "Henry Friesen who led the project, who had the vision, persistence and dedication. For Henry Friesen, 'no' is never a final answer."

As a result of the MRC's efforts over the past decade, Dr. Watanabe said there is now a "much stronger commitment to research" at the federal level, coupled with a much greater emphasis on evidence-based decision making. Canada has a number of respected scientists who "have made a mark, and are continuing to do good work in health research." For the future, he said, there is still a great deal of work to do on population health and the determinants of health, focussed on the interaction of non-medical determinants with biological mechanisms, as well as the needs of special populations — including Aboriginal communities, rural communities, the urban core and children.

Cancer Research: A Requirement for Partnerships

Dr. Charles Hollenberg, Director of Cancer Action Ontario, recalled how difficult it was to make a career of medical research in Canada in the earliest days of the MRC, an era when funding was scarce and "moral support at the government level was even scarcer". He acknowledged Mme. Bégin and her Cabinet colleague, Marc Lalonde, for bringing about the attitudinal changes that led to a many-fold increase in MRC budgets over the years.

Turning to the topic of research partnerships, Dr. Hollenberg described the complexity of the partnerships that support cancer research, and suggested a mechanism for including partners within the new CIHR structure. "Traditionally, cancer research has been focussed around the twin axes of the basic biology of the cancer cell and clinical trials and new therapies for cancer," he said. "However, as our concept of cancer control has broadened to include primary prevention, early detection, new models of care delivery, supportive care, public education and the economics of cancer control, the spectrum of cancer research has been extended to include work in each of these areas."

This broader focus has led to a significant increase in the number of agencies involved, turning cancer research into "a very complex endeavour involving governments at various levels, private foundations, hospitals, universities, provincial cancer agencies, biotechnology firms, venture capital enterprises, voluntary health associations and other groups," he said. In order to work with consortia of related organizations, the institutes which will be assembled under the CIHR umbrella will need a model of governance and operations that will support an "effective meshing" of their activities.

While linkages commonly occur among the recipients of research funding in different provinces — with the exception of large clinical trials — Dr. Hollenberg said it will be up to the cancer research institute under the CIHR to build similar connections at the national level.

Although the private sector is not as actively involved, the same degree of complexity applies to research programs devoted to cancer prevention and education. Here, the key players include:

- national professional organizations like the Canadian Public Health Association;
- national voluntary health organizations like the Canadian Cancer Society;
- research centres located primarily in universities and provincial cancer agencies, which focus primarily on the role of diet, exercise and environmental agents in relation to cancer prevention.

While research on all the environmental agents except tobacco has produced "provocative but rather inconclusive results", medical science has been much more successful with early detection technologies.

In the area of public education, another Cancer Care Ontario study found that current approaches are deficient in reaching people with low literacy levels as well as those from low socio-economic groups and from non-English, non-French cultures. "Collectively, these groups constitute more than 50% of Ontario's population," Dr. Hollenberg commented. "The study demonstrated that effective educational vehicles must be developed with the help of these disadvantaged groups, must be delivered in familiar settings and must use familiar formats."

In developing a funding and management structure for cancer research in Canada, "it will be necessary, and indeed vital, to allow for the extensive involvement of the public in decisions on research priorities," Dr. Hollenberg stressed. "Individuals with cancer and their families have become increasingly insistent on being consulted in decisions concerning the planning and delivery of cancer services. This insistence on public involvement has extended into the research area, and it is public pressure that has led to the establishment of disease-oriented research foundations

in areas such as breast and prostate cancers." In Canada, "it is evident that the public and their elected representatives are increasingly intolerant of any approach to the prioritization of research that does not involve public scrutiny and that does not expedite the early application of research findings to patient care."

Dr. Hollenberg presented a proposed organizational structure for the CIHR and its cancer research institute, in which governance of the larger umbrella would rest with a federally appointed national board. Membership on the board would be representative of the "regions and cultures that make up the Canadian mosaic," and would include national organizations with related interests, including patient constituencies and related research bodies like Genome Canada. At the institute level, policies and priorities would be developed by an advisory board with representatives of the NCIC and the national association of provincial cancer agencies.

"It is also likely that each institute will sponsor programs defined both by investigator-initiated peer review processes and by strategic decisions made by institute scientific advisory groups and confirmed by institute advisory boards," he said. At this third level, it would be reasonable to establish advisory bodies responsible for guiding and monitoring progress toward specific strategic goals. These bodies should bring together representatives of the appropriate disease-related foundations with related venture capital and biotechnology firms.

Private/Public Partnerships in the Life Sciences

Cal Stiller, Chair and CEO of the Canadian Medical Discoveries Fund, presented the results of the experiment initiated five years ago. Prior to 1992, he said, research funding was seen as a social obligation. Then Henry Friesen launched an extraordinary platform to build a constituency for research in Canada that would include the medical, scientific, health and economic communities, and that would say to the Government of Canada and the provinces that investment in research is an important part of public policy and economic growth.

In those early years Dr. Friesen questioned why, with good science in Canada, there wasn't also good private-sector development. He then designed a project to bring in venture capital. After studying the reasons for this gap between good science and private-sector development, the Boston Consulting Group concluded that two changes were necessary in Canada:

- a change in attitude between the private sector and the academic community; and
- a change in assets.

Those assets had to be in the form of venture capital, and those investors had to be both smart and patient. So Dr. Friesen launched the Canadian Medical Discoveries Fund (CMDF), which operated within a cycle of seed, pre-seed and pre-competitive capital.

The first phase of the CMDF involved raising some $300 million in capital; this was followed by an investment phase. The current phase focusses on creating value. With 77,000 shareholders sold through 8,000 brokers, CMDF holds the number-one position with respect to number of investments, and its stands fourth in North America as far as biotechnology venture capital funds.

Dr. Stiller noted that growth in biotechnology industries has been extraordinary since that first investment in 1995, with a $1.6 billion additional investment. Foreign investment in Canadian biotechnology is approaching the total amount of domestic investment. The number of biotechnology companies in Canada has nearly doubled over the decade. There has also been an explosion of patents granted in the area of biotechnology. Dr. Stiller predicted that over the next 10 to 20 years the wealth created in biotechnology will exceed that of telecommunications and information technology.

Today, the fund has 49 products in clinical trials, 16 in pre-clinical trials, 16 in phase-one trials, 11 in phase-two trials, five in phase-three trials and one on the market. No other biotechnology company in Canada approaches this breadth of portfolio. It is geographically diverse, crosses a broad range of diseases, includes investments in diagnostics and devices, and has enabling platform technologies, genomics and proteomics.

In terms of realization, said Dr. Stiller, most of the $175 million is invested in private companies. Two companies have been taken public, with just over a 450% return on investment. In addition, money is being taken out of a number of other growth companies and is being moved back into the start of the cycle.

Turning to the issue of public-private partnerships, Dr. Stiller said, "look at what has happened in the last couple of weeks." There was public funding for the Human Genome Project, but the private sector said it could do it better and faster. Biotechnology stocks were on a roll. Then President Clinton and Prime Minister Blair stepped in saying that publicly funded research should be in the public domain. There was a 30% loss across the board in terms of market value — billions of dollars were taken off the market.

There is a lot of misunderstanding, said Dr. Stiller. "Can beneficial partnerships occur?" he asked. "Absolutely. Should public investment demand return on investment? Absolutely."

There are models that can develop that, he said. You can share information that enhances and propels the development of products. Development doesn't occur without patents, so a healthy partnership must be arranged.

In conclusion, Dr. Stiller said that with MRC's track record in generating partnerships and working with the private sector, and with the thematic nature of the CIHR, there will be an opportunity to participate in value creation that will confirm to governments that medical research funding should be viewed as an investment, and not an option.

Human Research: From Subjects to Persons to Peoples

Bartha Maria Knoppers, Professor of Law at the Université de Montréal, told the audience that she wanted to change the title of her presentation to "Human Research: From Subjects to Persons to Peoples to Populations," citing two events that triggered this decision. One was the work of the MRC's subcommittee on ethics, which noted the sometimes conflicting laws in Canada in two particular areas: advanced directives and privacy. The other event was a letter in the 1999 edition of *Nature Genetics*, which talked about the harsh warnings included in a consent form for a study that included the collection of cheek swabs from children to determine genetic metabolic variance. A conclusion was made that although harsher warnings may decrease participation, that this was a reasonable price to pay for subject protection.

A reduction in participation, noted Dr. Knoppers, can damage the scientific validity of epidemiological studies. "More protection of human research subjects is not necessarily better protection," she said.

Dr. Knoppers gave a brief overview of the last 50 years with regard to the development of ethical frameworks for medical research. Fifty years ago the Nuremberg Declaration was created, followed by the Helsinki Declaration, the U.S. Belmont Report in 1978, the Quebec Civil Code as revised in 1994 and, more recently, the Tri-Council Policy Statement, which, she noted, was one of the first in the world to focus on the subject and to bring together all disciplines, rather than having different frameworks for each.

In 1994, France adopted its bioethics laws; however, in the years since, thousands of pages of specific instructions have followed. "We are now in danger," she said, "of having administrative, if not administrated, ethics."

"If we have increased protection," Dr. Knoppers said, "we have also gone from excluding vulnerable populations, as under the Nuremberg Code, to finally including them in research, albeit with greater degrees of protection." While there has been progress from protection to promotion, there has also been a corresponding decline in the notion of population health, public health rationale and state interest in the collection of data across the board.

"Is this because individual autonomy has been placed so high on the apex that there is no longer a justification for the collective good arising from these studies?" she asked. Or is it because of the last decade of progress in the Human Genome Project, where human genomes, genetic studies and populations have raised concerns that have historical origins?

The controversy over the mapping of the human genome, explained Dr. Knoppers, raises questions over whether such raw, basic and fundamental knowledge should be in the public or the private domain. When the mapping is complete, the genetic structuring of the human population will have to be examined to understand the role of these genes. This will have to be done using a complex systems approach, looking at the interaction of culture, economics and environment on genetic expression. This involves doing population studies — leaving the individual and looking at the collectivity.

"What is a population?" asked Dr. Knoppers. It can be a population of origin or of choice. The Tri-Council report began to address this issue by looking at collectivities, but, she said, there is a certain danger in limiting the notion of population to collectivities, which are usually described as indigenous or disappearing peoples. This definition needs to be broadened.

"And how do you consult a population?" she asked. You don't go through the village priest anymore. There are no tools for getting community consent or consultation. This has created difficulties, Dr. Knoppers explained, because the Helsinki Declaration set the requirement of good science as its first principle for ethical research. If you can't get good data because of decreased access to samples, you can't get good science. And if it's not good science, it's not ethical.

"We are now in the middle of a complex system," explained Dr. Knoppers. There is a proliferation of laws, codes and guidelines for professional standards. At this point, she said, there is an opportunity — with the Blair-Clinton discussion on what is in the public domain — to begin to understand the need for and the reasons behind public-private alliances and the commercialization of research.

Another issue to look at, noted Dr. Knoppers, is benefit sharing. If corporations, genomic companies and the biotechnology industry want their basic data and want the public to participate, then industry needs to find a way to give back to the communities that participated.

In conclusion, Dr. Knoppers spoke about the notions of the physician-patient relationship: information, treatment and cure. "We will not regain public trust — in fact we might lose even the public population-health rationale — if we don't begin to think about how we communicate to populations," she stated.

The Role of Philanthropy in Medical Research

"What is a foundation?" asked **Dr. Enriqueta Bond**, President of the Burroughs Wellcome Fund. A foundation is a non-profit, non-governmental organization that can be independent, company-sponsored, public or special-interest based, or community-based. The latter category is growing, she said.

Dr. Bond noted that the type of foundation influences the pattern of giving and growth as much as size does. In 1998 there were 44,000 foundations in the U.S., versus 6,181 in Canada (1993). In the U.S., foundations with assets of $50 million or more represent 2% of the total number, yet they control 71% of total assets. Small foundations generally have assets of between $1 million and $2 million. Of the $16 billion in foundation grants in 1997, the largest contribution came from independent foundations (77.4%); with corporate grants at 12.9%, community grants at 7.5% and operating grants at 2.2%.

Quoting a 1965 Treasury Report, Dr. Bond said foundations play a special role because they are "uniquely qualified to initiate thought and action, experiment with new and untried ventures, dissent from prevailing attitudes, and act quickly and flexibly."

Dr. Bond turned to a comparison of recipient organizations in the U.S. and Canada, noting that of the total contribution of $174.52 billion in 1998 in the U.S., religion received 43.6%, then education (14.1%) and then health (9.7%). In Canada in 1997, of a total of $4.5 billion in direct support and $1.3 billion in indirect support, religion received over 50%, while health ranked second and social services third.

Looking at donor organizations, Dr. Bond noted that of the $36 billion given for health research and development in the U.S., 52% came from

industry, 44% from the federal government and 4% from foundations. In Canada, $3.71 billion was invested in research, of which industry contributed $2.64 billion, non-profit organizations $552 million, and federal and provincial governments $514 million. While Canadian industry and non-profit giving is appropriate, said Dr. Bond, the federal and provincial governments need to increase their shares.

Turning to the role of foundations, Dr. Bond noted that foundations such as the Rockefeller Foundation established the concept of institutional support for research. Foundations currently direct $1.3 billion to health, including research. But, she said, funding for health research comes from a broader philanthropic community than foundations, including voluntary health organizations, medical institutes, corporate foundations, independent private foundations and individuals. For example, the American Cancer Society and the American Heart Association provide in excess of $100 million per year. In 1997 the Howard Hughes Medical Institute (HHMI) disbursed $352 million to 318 HHMI investigators at more than 60 sites. "There is no reason," said Dr. Bond, "that Canada can't replicate that."

A 1997 survey of private funders of biomedical research in the U.S. found the following:

- The majority of the programs were small.
- There was a lot of support for young researchers.
- Thirty-two percent supported policy programs.
- There was a growing interest in collaboration.
- Voluntary organizations tended to target patient and health professional education.
- Foundations and medical research organizations emphasized K-12 and undergraduate life-science education.

Dr. Bond predicted that in the future individual giving would become much larger. An enormous transfer of wealth is predicted over the coming years, she added, with an estimated $10 trillion to be transferred between 1990 and 2040. Community foundations are in a good position to receive those individual dollars, but there needs to be a strong rationale for support of medical research along with models for community foundation support of medical research.

In regard to existing foundations, Dr. Bond said the future outlook for giving would be good due to solid economic growth and stock market advances. A key incentive will be tax policy — the ability to deduct full market value of publicly traded stock to private foundations.

Philanthropic support has several strengths and weaknesses, said Dr. Bond. It can move quickly to fill a gap, function as neutral convenors, model successful approaches, develop information for policy debate, fund politically unpopular areas of research and take risks.

However, there are limited funds to commit to research, they have less willingness to support overhead or infrastructure, there is a desire to model and move on, and they have a tendency to work individually rather than collaboratively.

Though philanthropic support at present is quite modest, said Dr. Bond, future giving would increase substantially. To take advantage of this increase, she offered the following recommendations:

- create a forum for private philanthropy to explain the value of investment in research;
- educate individuals about how they can support research by involving them in priority-setting and other activities;
- host a Canadian version of the 1999 White House Conference on Philanthropy to highlight philanthropy's role in Canada;
- provide tax incentives for charitable contributions;
- utilize health-related settlements (e.g., tobacco); and
- allow tax-free rollovers of IRA funds to public charities.

In conclusion, Dr. Bond told participants that while private philanthropy will never provide a substantial share of the total costs of health research, policies to increase private contributions and further education of potential donors on the whys and hows of research support should be vigorously pursued.

Transforming a Vision into Reality

Dr. Henry Friesen, President of the MRC, expressed his appreciation to Dr. Roy and his colleagues for putting together such a great program, and thanked participants for coming to celebrate the legacy of excellence of the MRC. Hearing warm words, he said, reminded him of the poem, *The Patriot*, where Browning portrayed the hero celebrated by shouting and adulating crowds one day, and then hung the next. "It is a reminder for us to leave the town earlier rather than later," he said.

Recalling the early days — when the CIHR was a "preposterous" idea— Dr. Friesen said that that period was marked by angst, uncertainty and a lack of detail. It was first envisaged in an editorial some years ago, which said that as a nation we could do better if we mobilized our assets and resources in a more strategic way. Now, said Dr. Friesen, the concept has moved from uncertainty to the realization of the goal with Bill C-13, which was, in essence, crafted by the Interim Governing Council (IGC). Dr. Friesen acknowledged the extremely important role played by Pierre Richard and his staff in shepherding this Bill through to where it stands today. With the IGC and new president in place, he said, CIHR is ready for rapid movement forward.

A number of events contributed to making the case for CIHR. The most fundamental, said Dr. Friesen, was the strategic plan written by Michael Bliss. This plan spoke "eloquently and persuasively" of the rationale for expanding the MRC's mandate into health research along with the value of partnerships and for evaluating the MRC's work. This last point led to an international review, which in turn led to the consultative processes of 1996-97.

The initiation of the Canadian Discoveries Fund, noted Dr. Friesen, was the first time the MRC was mentioned in a budget speech by the Minister of Finance, a move that gained the organization some credibility. They were now viewed as an investment, rather than as an expense. As a result of the task force led by Mo Watanabe, which followed that initiative, the Canadian Health Services Research Foundation was created.

Today, said Dr. Friesen, we are looking forward to an unparalleled investment in science, because the deficit is under control and there is a surplus. The government has recognized that such an investment is a platform for the creation of the wealth and quality-of-life that are priorities for Canadians. Both the MRC and CIHR have been positioned to align themselves with these political imperatives.

The CIHR will be transforming, said Dr. Friesen. It will be a de-centralized operation informed and led by leaders in the field, advised by informed board members, and connected to a variety of constituencies and communities.

For the researchers themselves, that transformation will deliver support at an internationally competitive level. Dr. Friesen said the Institute's immediate goal is to reach a budget of one billion dollars, which should be possible in the next federal budget if the case is made effectively and rapidly after CIHR's launch.

The IGC was formed following the February 1999 announcement of the creation of the CIHR. Dr. Friesen acknowledged the hard work and commitment of the IGC's two vice-chairs: Eric Maldoff and Dorothy Lamont.

Dr. Friesen provided some data on what could be expected with the new resources that are coming into play. It is very realistic, he said, that they could move from the current 2,300 scientists in the portfolio to 4,000 — a major increase in opportunity, average value and support. In terms of personnel support, it should be possible to see some 2,000 scientists have a major portion of their salaries supported through CIHR.

Dr. Friesen noted that CIHR will be developed in stages. The first phase has a budget of $500 million; the next stage, he said, should be able to reach $1 billion. This will provide 20,000 jobs, 4,000 research operating grants, 3,000 training awards, 2,000 career awards through the Canada Research Chairs, and 400 research teams (announced in the initial transition program last October). The response was overwhelming, said Dr. Friesen — 180 teams covering the full breadth of research. There is a clear need to be met, he said.

The second transition program invited interdisciplinary health research teams across the country to come forward with their best ideas. Again the response was large.

In conclusion, Dr. Friesen said the challenge for the new IGC is to demonstrate sufficient progress by the fall of 2001 toward CIHR's vision of a health research enterprise in Canada — one that is modernized and relevant, one that is beginning to deliver results led by inspired leadership, and one that is informed and supported by broad publics.

Homage to Former MRC Presidents

Claude Roy chaired the lunch session, opening with a note of thanks to all the sponsors and partners in this event, joking that "Henry [Friesen] was very careful not to use research dollars for this celebration."

Dr. Roy spoke about the transformation of the MRC from the most prestigious, most important sponsor of health research to an extended, integrated and globally recognized Institute. Its creation had the goal of increasing the depth, breadth, utility and focus of the research effort.

The CIHR, said Dr. Roy, has been a concept for many years and reflects the natural evolution of the MRC.

This session, he told the audience, would provide an opportunity to recognize the contributions of — and show appreciation for — the former presidents and interim presidents of the MRC. Dr. Roy proposed a toast to salute their vision, leadership, fortitude and dedication to excellence.

Dr. Jean de Margerie

Dr. Roy introduced **Dr. Jean de Margerie**, MRC Interim President from 1977 to 1978. Dr. de Margerie began with a tribute to Dr. Malcolm Brown, telling the audience that one thing he had learned from Dr. Brown was that the sole job of the peer review committee was to assess the science and feasibility of a research project. It was not, he said, to indulge in the politics of research. He fondly recalled Dr. Brown's sense of humour; adding that he had to admit he didn't always catch on to the puns. Under Dr. Brown and the other senior staff, the MRC ran smoothly. Dr. de Margerie noted that even during Dr. Brown's illness, the Council was still able to conduct business and initiate improvements.

Dr. de Margerie commented on two former issues:

- the need for more research in certain areas of the country; and
- security.

To address the first, the Council made more attractive plans to reduce regional disparities. The second issue was addressed through the development of MRC guidelines on the publishing of medical research. Dr. de Margerie then told the group about his fond memories of his 10 years with the MRC and of the many esteemed colleagues he had had the pleasure to work with.

Dr. René Simard

Dr. Roy introduced **René Simard**, MRC President from 1978 to 1981, commenting that under Dr. Simard's rectorship at the University of Montreal, their health sciences faculties flourished.

Dr. Simard commented that back in 1978 the atmosphere in the medical research community was intense. The council set certain priorities, including:

- assuring the stability of funding to enable the MRC to plan;
- finding a political justification for medical research and using lobby groups to communicate this justification; and
- computerizing the council's administration.

In closing, Dr. Simard expressed gratitude to the MRC, commenting that he had been introduced to research through a summer studentship awarded by the council. He said he hoped the CIHR would continue the excellence in Canadian health research established by the MRC.

Dr. Pierre Bois

Dr. Roy introduced **Dr. Pierre Bois**, MRC President from 1981 to 1991, joking that "one of Dr. Bois' greatest achievements was repatriating me from Colorado." Dr. Roy noted that he had served for seven years during Dr. Bois' two terms as president.

Dr. Bois commented that he'd had the opportunity to be a member of the Council when Malcolm Brown was president, adding that Dr. Brown "did not allow frivolity" and that he had greatly enjoyed working with him.

Reflecting on earlier times, Dr. Bois spoke of former Health Minister Monique Bégin as being the person who had convinced him to come to Ottawa, adding that he's never regretted that move. He recalled a special MRC meeting that was held north of Winnipeg in which Mme. Bégin announced an increase of $50 million to the council's budget. No one could believe it, he said. They thought she'd said $15 million. This increase was a lifesaver for the MRC at the time, explained Dr. Bois. It gave researchers some chance to compete, provided a measure of security at the Council and allowed the MRC to develop a five-year plan.

Dr. Bois told the group he could remember many more interesting events, but what he thought most important to mention is that for a number of years the MRC has been very supportive, active and has always been prepared to do special representation. "It is a sign," he said, "that we've come a long way."

In conclusion, Dr. Bois congratulated Henry Friesen on his contribution to the future of health research in Canada.

Dr. David Hawkins

Claude Roy introduced **Dr. David Hawkins**, Interim President, 1991, who is currently an executive professor at the University of Ottawa. Dr. Hawkins expressed his delight in being able to address the group. In a tribute to Dr. Henry Friesen, Dr. Hawkins noted that back in 1991, then Minister Benoit Bouchard was becoming more and more convinced that Dr. Friesen was the person for the job.

Dr. Hawkins said that his time with the MRC had been spent mostly under Pierre Bois' leadership. Dr. Bois, he said, was "a delightful person, and wonderful to work with."

Commenting that he still gets together with past members, Dr. Hawkins jokingly used the term BSVs, or "battle-scarred veterans".

Before concluding the lunch session, Dr. Roy told the group that Enriqueta Bond, who had "put the fire under us" regarding philanthropy and how it should be exploited, had an important announcement to make.

Dr. Bond told the audience that at Burroughs Wellcome, "we believe our grantees and awardees are part of our family," adding, "we're only as good as the grants we make."

The Burroughs Wellcome Fund has a mission, she said, to advance medical science through the support of medical research and education. There is a particular focus on support to young researchers. To this end, she said, she was pleased to announce a $1 million U.S. contribution toward a partnership with the MRC for student research awards.

These awards are important, she said, because they expose students to the field of research and encourage them to consider careers in medical research. To be fully responsive to Canadian health priorities, she added, there is a need to train a scientific workforce, especially young scientists.

In conclusion, Dr. Bond expressed her hope that the Burroughs Wellcome Fund would become an integral part of CIHR's work.

Forty Years of Excellence Serving Canadians

A Word From the Chair

Dr. Michael Smith said he was happy and honoured to chair the afternoon session, the theme of which was "forty years of excellence serving Canadians". He has had the great good fortune to be supported by MRC funding for close to 34 years. He has also gotten to know and respect every president of the MRC, all of who were honoured at lunch today.

All the support that has been awarded by the MRC over the years adds up to several million dollars of taxpayers' money. This should be regarded not as an entitlement but as an awesome responsibility to Canadians to do the best research possible, to train young people and to leave a legacy of research leaders. This afternoon's program is a banquet of research excellence, ranging from basic evolution to clinical studies on human disease, from the health concerns of the individual to world epidemics, from old to new, from molecules to human populations, and from the Pacific to the Atlantic. As Canadians we have a lot to be proud of as the MRC metamorphoses into the CIHR.

There were 14 speakers for the afternoon — all of who are well-known and need no introduction.

Genetics: From Evolution to Genome — Aspects of Evolution

Dr. Ford Doolittle said that the day's event was an occasion to think back, and that he was going to do that by tracing the evolution of our thinking over the last 30 years about the evolution of life over the last three and a half billion years. The MRC has played a larger role in the evolution of our thinking than many might realize.

Dr. Doolittle gave a brief outline of his presentation. He would speak of the tree of life as it has evolved over his career, strongly influenced by research, including MRC-funded research. He would chop the tree down by presenting evidence that a tree is not the appropriate way to represent the history of life. He would present some real data from his laboratory. Then he would try to explain why it is good to study "such abstract stuff".

Dr. Doolittle presented a series of slides showing that since the early 1970s our increasing knowledge of the tree of life has changed that tree — in stages — to look more like a web. Initially there was no way of testing the dominant view of the tree because scientists had only just begun to realize that molecular sequence data could be used to test fundamental evolutionary hypotheses. He outlined the transitions in thinking and the people who contributed to those changes over the years. Much of the progress is due to MRC-funded work.

In presenting some real data from his lab, Dr. Doolittle highlighted the work of Yan Boucher, a graduate student who has been with him for eight months and has already produced several papers.

In 1999 we arrived at a web — instead of a tree — to represent life history. This means that we need to rethink our evolutionary paradigms. We should not give up, but we should rather create more sophisticated models and go back to the drawing board in the time-honoured Canadian tradition.

Some people seem to regard the dissolution of the tree as a failure, but actually it is a roaring success; it is science performing as it should. We have hypotheses that suggest that we should gather data. We gather data that may or may not agree with the hypotheses. We formulate new hypotheses and gather more data. Today, we are somewhere down the road, about half-way to understanding the tree of life. We should carry on from here by trying to understand the process of the lateral transfer of genes.

Dr. Doolittle predicted that in three or four years net-like structures, rather than trees, will be used in medical textbooks to illustrate the history of life. Basic science evolves. It is not true that there are some basic facts and all we need to do is learn them and then go on to apply them. In fact, as we discover more and more facts of all sorts, we realize that our previous understandings of the fundamental structure of the biological world were inadequate and unsophisticated.

Genetics: From Evolution to Genome — Dealing with Mutations

Dr. Charles Scriver began by thanking the MRC for 40 good years. He said that the message from the previous speaker is clear: we are made out of parts that are selected by evolution for their optimum function. It has been said that nothing in biology makes sense without evolution, to which Dr. Scriver added that nothing in medicine makes sense without biology.

Dr. Scriver began by stating two paradigms:

- Information transmittal is made both with fidelity from generation to generation and with tolerance for mutation permitting variance.
- In the utilization of information, mutation alters biochemistry, and thus phenotype.

Since William Ostler's old medical model with its dependence on pathogenesis, biologists now recognize the roles of both experience and mutation, and so can better understand either cause or susceptibility.

In the early part of the 20th century, Dr. Scriver and his parents (both physicians) recognized that major diseases could be dealt with through vaccines, nutrition and public health. However, the nature of disease has changed, and the individuality of its expression has become much more evident and complex. Now the physician asks "Who is the patient?" rather than "What is the disease?"

Genetic screening and testing have an important place in society. The rationales for screening and testing are threefold:

- for early diagnosis and medical intervention;
- for access to genetic counselling about reproductive options; and
- for enumeration and research.

To illustrate these three rationales, Dr. Scriver presented the following facts:

- Newborns are now screened worldwide for phenylketonuria with the goal of early treatment. The good results are obvious, but we are not prepared for the implications of the patients' survival to adulthood and the exponential expansion of the appropriate health care resources.
- The new technologies that are now available to expand the repertoire of detectable phenotypes in the unborn will increase case findings in large cohort cases as well as expand the volume of requests for testing in families. Are we ready? Dr. Scriver showed a slide demonstrating the reduction of Tay-Sachs disease in a community by 95%.
- An example of the third rationale is genetic epidemiology. Incidences of LDL receptor deficiency are high in the province of Quebec, and case distribution in the population is now well known. An alert physician in Quebec can identify people and families at risk and can prescribe a therapy that will change natural history.

The three models of genetic screening and interventions by Canadian programs illustrate how genetic science can be translated into products and programs that benefit individuals and reduce the associated costs.

As more genes are analysed, the number of recorded mutations increases; this creates dilemmas (e.g., the many mutations of the BRCA1 gene). The potential for misapplication of knowledge is significant because we do not yet know how to use the results effectively. It is clear that the scientific community is aware of these dilemmas.

Just as the complexity of medical practice is greater now, so are the technologies of medicine. We are improving health at higher costs and with greater difficulty. Successful technologies will reduce the cost of disease, but that is not the binding reason for CIHR.

Finally, Dr. Scriver made a plea that genetic science continue at the highest possible level in Canada. The investment in science is needed now if we wish to take the profits in all their forms later. This is the last day of the present as well as the first day of the future.

Cancer Progression and Chemotherapy

Dr. Victor Ling congratulated the MRC on this event and recalled the important role it has played in his life. He said that MRC was not an institution but a place composed of people who are known and trusted.

Cancer is a very complicated disease made up of 100 different diseases; it is a leading cause of death in Canada. We now know cancer is a progressive disease resulting from mutations. These fall roughly into the following categories:

- oncogenes;
- tumour suppressor genes;
- genes involved in the progression of disease; and
- genes that determine the disease's responsiveness to therapy.

A number of genes have been associated with specific cancers, and Canadian scientists have contributed significantly to the identification of these genes.

The mutation of cancer cells which allows them to survive better, to grow faster, to invade and to metastasize parallels our understanding of cancer, which has progressed with technology. One of the hardest things to do is to translate information from the laboratory into the clinic, where the question is whether we can make a difference with our knowledge. This translation often takes a long time. Dr. Ling used the example of the work done in Toronto that showed that if a clone of a cell can become multiple drug resistant then this could happen in patients. This process took more than 15 years; however, the samples were not collected over 15 years. In fact, more than 15 years ago, someone had the foresight to collect samples and to store them in a tumour bank in case someone in the future could obtain some

information from them. Sometimes people with vision seem to be doing mundane things, but these things turn out to be important.

It is extremely satisfying for basic scientists to see their work translated into important clinical applications. Dr. Ling used, as an example, a slide showing how P-glycoproteins proteins turn out to be members of a large family of genes called the human genome. Dr. Ling pointed out the ABC transporters and ATP dependent proteins on the slide. This represents a lot of Canadian biomedical science. One of the questions being eagerly pursued is "How many ABC transporters are there in the human genome?" Using evolutionary biology, it is possible to predict that in a human there will be a lot more P-glycoproteins than we have discovered so far.

In closing, Dr. Ling speculated about the importance of his field to cancer therapy. Finally, he thanked all the people working in the cancer field, particularly the people working in his laboratory. More importantly, he acknowledged agencies such as the MRC, the National Cancer Institute and the National Institutes of Health for their enormous support of biomedical and cancer research in this country.

Genetic and Endocrine Mechanisms as a Cause of Breast and Prostate Cancers

Dr. Jacques Simard began by thanking the organizers of the symposium for inviting him. He is proud to participate in this era when there is sufficient money that one can make a career in research in Canada.

For the past 20 years Dr. Simard's MRC group has been examining the inactive steroid DHEA. Their understanding of it led them to further explain the mechanisms involved in the endocrine process. The group recognized that the endocrine mechanism means that an inactive hormone will be transformed inside the cell, where it will act. This led them to conclude that it is crucial, in the area of prostate cancer, not only to block the androgen formation from the testes, but also to block the action of androgen inside the cell. This approach is now recognized to improve survival of local and advanced stages of prostate cancer.

About five to ten percent of breast, ovarian and prostate cancers are related to hereditary susceptibility in genes. Scientists know that there are at least two major breast cancer susceptibility genes — BRCA1 and BRCA2 — which also increase the risk of ovarian cancer. For prostate cancer, four locations have been suggested. Dr. Simard has been involved with research in Canada on the mutations of these genes.

Dr. Simard spoke of learning why some carriers of a mutation develop breast cancer at age 50 while others do not. He quoted the high risk for various age groups of carriers of these mutated genes of developing cancer. The risk is different in different populations and in different types of families.

Dr. Simard has established a network of clinicians across the country for a study to establish precise estimates about the frequency and penetrance in the French Canadian population of mutation in BRCA1 and BRCA2 genes. These estimates are needed to ensure good translation to clinical care. Work is under way to decrease the cost of gathering these estimates by using the approach of DNA chips. Decreasing the costs increases the accessibility.

It is important to realize that something should be done now, because there are simple things that can be done that will really change the lives of the women who carry the mutations. An example is the study that demonstrated that oral contraceptives will reduce the risk of ovarian cancer. Another example is a surgical ovariectomy, which will reduce breast cancer risk by 50 %. Another promising area is the development and use of the new selective estrogen receptor-modulator with unique characteristics — something Dr. Simard has been working with over the last 10 years.

Dr. Simard thanked his colleague clinicians and scientists in the MRC group. They all hope that, with the CIHR, it will be easier to work in an interdisciplinary field and to take care from the gene to the clinic. He is certain that with Genome Canada, BRCA3 will be conquered.

Treatment of Psychosis: From Clone to Clinic

Dr. Philip Seeman told the group that psychiatric illness is very common — affecting between one in four and one in five Canadians at some time in their lives. Of the top 10 major long-term disabilities examined by UNESCO, five are psychiatric illnesses. Schizophrenia alone costs $2 billion in Canada in direct costs, yet psychiatric research is underfunded relative to other illnesses. Nevertheless, Canadian researchers have made international contributions, finding genes associated with panic disorder, depression and some aspects of the personality.

Dr. Seeman took an example of psychiatric progress in Canada from his own laboratory's Psychosis Project, which was made possible by the MRC. He spoke of a schizophrenic patient in the 1960s whose handwriting changes after a few days on antipsychotic drugs led Dr. Seeman to spend 10 to 12 years looking for the dopamine receptor in the brain. He finally found it and nicknamed it the "antipsychotic receptor". It is now called the D2 dopamine receptor. About 10 years ago this receptor was cloned; several others have been cloned since then.

In a study it was found that patients' delusions and hallucinations go away when the receptor is blocked by about two-thirds. If it is blocked by 80 or 90%, the patient develops Parkinsonism. This two-thirds rule holds for all the medications that have been tried, with one or two apparent exceptions, notably Clozapine. Scientists have been following this exception. Patients like Clozapine because there are few side effects: dopamine transmission is only blocked for a few hours, allowing them to walk, talk, move around and do the things they really enjoy. There are problems with Clozapine (e.g., one percent of patients will have a low white blood cell count).

There is a theory that because the occupancy of this D2 receptor is low, there must be some other receptor present; one has not yet been found.

From the clone work that is being done, we now realize that to alleviate hallucinations and delusions, patients do not have to be under constant long-term, two-thirds medication in order to prevent a relapse. New doses and schedules are being worked out. After half a century we are just learning how to medicate this dreadful illness. In researching the possible causes of schizophrenia, scientists have found an elevated density of receptors in some patients and normal density in others.

Dr. Seeman commented on his increased involvement with grant applications over the years, and he thanked the MRC for funding his work.

He closed by summing up the results of the Psychosis Project:

- A target for antipsychotic medication was found.
- The optimum treatment of two-thirds of the receptors was found.
- We now have antipsychotic medication that is totally free of side effects.
- We now know exactly how to design the molecules.

The Autism Equation

Dr. Peter Szatmari said it was an honour to participate in the Scientific Legacy Symposium, but admitted that his designated topic of "The Brain and Childhood Mental Disorders" had filled him with fear. However, he had heeded words from his first MRC review — which said to "keep it simple" — and had decided to speak about autism, using it to illustrate his points regarding health research.

Autism, which has its onset in infancy, is a profoundly handicapping childhood disability. It is a disorder of the brain — a mysterious disruption of brain processes — that strikes at the heart of childhood to limit play as well as the ability to make friends and discover the world.

Dr. Szatmari presented a brief vignette — a snapshot of a patient with autism — that summarized the understanding of autism in the 1960s and 1970s. This patient's chart described his condition as "childhood schizophrenia" and recommended permanent institutionalization in the Ontario Hospital at Orillia. In those days the condition was thought to be rare, affecting about four out of every 10,000 births. It was thought to be a psychotic condition related to a child's parenting, particularly his/her mother, a condition that was incurable and untreatable. Seventy percent of patients with autism were institutionalized.

Research, and in particular Canadian research, has altered the understanding of autism. An epidemiological study done by Dr. Susan Bryson showed a rate of one case in 1,000 births. There is now an understanding of a range of clinical expression for the condition. It is known to be a neuro-developmental disorder that is caused by genetic factors, not parenting. Demonstration projects in Canada have shown that it is clearly treatable; therefore, the outcomes for patients with autism are better. Nonetheless, more work is required.

The new understanding of autism has been beneficial in many ways. It has alleviated the burden of suffering, stigmatization and guilt. There are now more services available, including parent support groups. Diagnosis is now possible at an average age of four years, and sometimes even earlier. With the possibility of better outcomes, there is a greater appreciation of diversity. The talents of people with autism are now being recognized, not just their disability.

Dr. Szatmari hopes that there will be much acceptance of the research done by the next generation of physicians and scientists. It can only have a beneficial impact. It is still difficult to implement the knowledge at the primary care level. So far there have been no autism susceptible genes identified, but money from the MRC should make this possible. New data from epidemiological studies is needed, and it will be a challenge to implement adult outcomes.

Prospects for people with autism are now better than they were 10 years ago. The knowledge generated by the research has filtered down to clinicians and parents. This trend will continue with funding from CIHR.

Dr. Szatmari ended his presentation with another vignette. This one was about a nine-year-old autistic boy whose art Dr. Szatmari displayed for the symposium. This boy has his own Web site and sells his art work, donating the proceeds to the Autism Society. His life is very different from that of the subject of the first vignette.

Autonomic Nervous System Dysfunctions and Hypertension

Dr. Jacques de Champlain thanked the organizing committee for inviting him to speak and said it was a privilege for him to have the opportunity to thank the MRC for supporting his research program for more than 30 years and for supporting cardiovascular research over the years.

Hypertension and cardiovascular diseases are a financial burden on Canada. The cost of the complications of hypertension and cardiovascular diseases is estimated at about $20 billion per year.

The incidence of hypertension in Canada in the adult population is 22%. In people over 60 it is in the order of 50%. The puzzling thing is that only 16% of the hypertensive population is efficiently controlled for blood pressure, 42% do not know they have the disease and another 42% are not adequately treated.

It is necessary to control blood pressure because hypertension is the reason for several fatal complications such as heart failure, myocardial infarction and coronary diseases. Cardiovascular diseases account for 37% of deaths in Canada.

To tackle hypertension, one can treat it better and/or try to find the mechanism responsible for it. Canadians have done well in the hypertension research field. Jacques Genest was a pioneer, as was Hans Selye, and many Canadians are supported by the MRC.

Starting as a student of Jacques Genest and going on to study with Julius Axelrod, Dr. de Champlain has centred his research over the years on the sympathetic nervous system as it controls circulation.

He provided an outline of some of the milestones over the years. At the beginning, he and his colleagues did studies on animals, trying to show that the sympathetic nervous system is involved in hypertension. In work with humans, new techniques which became available in the 1970s led them to believe that the sympathetic system could play an important role in the maintenance of blood pressure in essential hypertension. Several laboratories confirmed that many abnormalities and dysfunctions exist in hypertension.

There are a variety of autonomic dysfunctions that exist in essential hypertension, which Dr. de Champlain demonstrated with a slide. It is fortunate that things have become complicated because it has permitted scientists to understand some of the mechanisms that are the underlying dysfunctions in hypertension. Dr. de Champlain went on to describe some of these mechanisms.

It is also interesting that the sympathetic system may be interacting with many other systems, including the renin angiotensin system.

In conclusion, Dr. de Champlain praised the MRC and its directors over the years for having supported and secured the survival of academic research in Canada. He pointed out that the investment is paying off with the creation of new biotechnology laboratories as well as by attracting the research labs of multinational pharmaceutical industries. The developers will always be fed by the creativity of the discoverers; those two brands of researchers should be protected in the future. The new Institute should maintain the legacy and the philosophy of the MRC of protecting the basic researchers as the source of innovation.

Tackling the Global Epidemic of Cardiovascular Disease: The Need for a Multidimensional Approach

Dr. Salim Yusuf said he is delighted to be part of the family of Canadian scientists who are celebrating their collective values. Values are not an outdated currency — they are as important as our heartbeat — and they have led to the broadening of our horizon and the transformation of the MRC into CIHR.

There is increasing recognition that biology by itself will not allow us to fulfil the full potential of human discoveries. It must be deeply rooted in the circumstances that we live in.

Dr. Yusuf began with a slide showing the global mortality from vascular diseases. Most deaths occur in the less developed parts of the world. It is predicted that the rates will increase until, by 2020, 80% of cardiovascular disease will be in developing countries. Dr. Yusuf stated his intention to look today at the interaction between this kind of disease and ethnicity.

Canada is a wonderful country in which to study the impact of ethnic variation and disease. In the first study, 2.3 million deaths over a 16-year period were examined. It was found that those individuals of South Asian origin had the highest rate of heart disease, those of European origin had the next highest rate, and those of Chinese origin had the lowest rate of heart disease. Canada has the second lowest stroke rate in the world and China has among the highest. Yet, within 18 years of immigration, the rates change dramatically.

Another MRC-funded study called SHARE — Study of Health Assessment and Risks in Ethnic Groups — is looking at the interaction between environmental factors and ethnic origin on the development of the phenotype. A key finding is that even though South Asians have a higher

rate of heart disease than individuals of European descent, they have less arteriosclerosis.

Another MRC-funded study shows that the rate of heart disease among Aboriginal Canadians is high and is increasing dramatically. The population also shows high rates of hypertension, cholesterol, smoking, diabetes and obesity. No amount of genetic manipulation is going to change the effects of the environment in this situation.

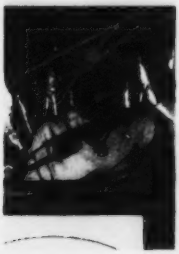
Another study funded by the MRC and the Heart and Stroke Foundation, and sponsored by the World Health Organization, will examine the relationships between risk factors, genes and environment related to cardiovascular diseases in 25,000 individuals in 55 countries. Associations between risk factors and outcomes may or may not be causal.

To test those hypotheses, a study of 9,500 people called the HOPE study, was conducted in 19 countries and involved 270 centres. The results of the study were recently published.

Dr. Yusuf showed a slide that outlined another hypothesis that was evaluated by the HOPE study, namely that taking vitamin E will prevent cardiovascular diseases. Unfortunately, the study did not prove that taking 400 international units per day of vitamin E had more of an impact than taking a placebo. Studies of this kind, however, do show that a whole range of studies is necessary in order to understand whether a certain factor is part of a causal chain.

The traditional way of thinking is that there is only one basic science. That is incorrect. We often think that only molecules and test tubes can lead to basic discoveries, which lead to clinical research and then to applications for populations. Dr. Yusuf said the situation is much more complex, that there are at least three basic sciences: population research, clinical research and experimental research. They can each inform the other.

The Impact of Developmental Biology on Human Health



Dr. Janet Rossant of the Samuel Lunenfeld Research Institute noted that the simple question of how a complete organism forms from a single egg has preoccupied developmental biologists for many years. She said the answer has to do with the co-ordinated action of genes that make blood, bone and all the different cell parts in the human body.

"Development in those genes also regulates pattern information — not just making heart cells, but how it puts cell parts together in the right order and in the right place to generate the proper organism," she explained. "What we have come to realize over the last 15 years is that the process of genetic controls is highly conserved across evolution, and that we can understand the basic processes of development by studying many different organisms."

A comparison of normal and mutated fruit flies, for example, shows ways in which cellular development goes awry. Obvious developmental anomalies, like a fly with an extra set of legs, have everything to do with the order in which genes are expressed along the chromosome. Dr. Rossant stressed that genetic studies with other organisms, like fruit flies and mice, can yield valuable insights into human development.

Canadian geneticists have been involved in cloning a number of human diseases, and have also studied underlying mutations in various mouse diseases, Dr. Rossant said. Ultimately, researchers have identified a number of human and animal mutations that share common genetic causes and phenotypes. The obvious conclusion, she said, is that "studying development in many different experimental organisms, from fruit flies to worms to mice, can provide insights into human anomalies."

The next question is *how* genetic anomalies occur. Geneticists have been focussing a great deal of attention on how tissues and organs are put together, Dr. Rossant said, "and our understanding of those processes is beginning to have enormous potential as a therapeutic approach" related to Parkinson's, diabetes and other diseases. The common denominator is the potential to use stem cells as a powerful tool for regenerating tissues in the body.

A stem cell is a cell that can divide indefinitely producing copies of itself, generating specialized cell types along the way, Dr. Rossant explained. By identifying this cell type within an organ, she said, researchers may be able to develop "a pool of cells to help new generations". Restricted stem cells have been identified in a number of different tissues, including blood, skin, and, most recently, the liver and retina. On the horizon, there is evidence that stem cells may be able to regenerate blood vessels and the nervous system, suggesting exciting opportunities for some "very Canadian inventions".

The latest evidence shows the possibility of cross-differentiation, indicating that stem cells "may not be truly restricted", Dr. Rossant said. Animal researchers have shown that it may be possible to use neuro stem cells as progenitors of blood cells or bone marrow cells as progenitors for a variety of different cell types. This is a very exciting discovery.

Dr. Rossant showed a slide of cell colonies growing in culture and then differentiating into a variety of specific cell lineages. The key research question is how to manipulate that differentiation. The exciting answer is that stem cells do re-incorporate themselves into the inner cell mass when they are introduced back into the embryo. Researchers have been able to develop chimeras, in which cultured "e-cells" distribute throughout the body of a developing mouse fetus. And a few years ago, Dr. Rossant and a colleague showed that they could generate mice that were derived entirely from cells grown in culture.

The key question is whether this potential can be harnessed for human therapeutic regimes. By culturing human blastocysts, two different research teams have been able to isolate samples that largely resemble

the mouse embryonic stem cells. Although the reality is still a long way off, and tissue rejection issues will have to be addressed, it seems likely that these human e-cells can then be differentiated into particular cell types.

Ultimately, through the technology that led to the development of Dolly, the transgenic sheep, it may be possible to generate e-cells that match individual genotypes. Dr. Rossant said this opportunity could have major impacts on human health in the next decade, although it leads into "a very interesting and very difficult area of ethical concerns" related to human embryo research and embryo manipulation.

Developmental Biology and Health: Importance for Understanding Congenital Anomalies

Dr. Judith Hall, Head of Paediatrics at B.C. Children's Hospital, discussed clinical aspects of developmental biology and genetics as they relate to paediatric and child health. She described communication between laboratories, fundamental investigators and clinical health care providers as "a magical catalyst that enhances everything we do", adding that clinics are a place where practitioners and researchers can "observe, learn, and exchange information and questions between affected individuals and their families."

For geneticists, Dr. Hall said, it has long been clear that "the unusual single case and the alert, inquisitive physician may be the key to unravelling a normal process." This insight has been reinforced by "a true revolution in thinking about embryology that has occurred over the last few decades," in which the MRC has played an important supportive role. In research with many different animal species, birth defects have "demonstrated the pathways by their absence," enabling scientists to identify the genes responsible for specific developmental processes.

Dr. Hall noted that congenital anomalies essentially represent a failure to complete a developmental process. Today, they are understood to be caused by metabolic or biochemical factors that ultimately lead to a structural defect.

The MRC can be proud of its support for a revolution in human reproductive biology and prenatal diagnosis that has led to a "remarkable array of challenges and new information." Across Canada, a series of MRC-funded prenatal collaborative studies "have set the standard of how to do collaborative work and how networks can accumulate sufficient cases to produce meaningful results."

More broadly, there has been a remarkable reduction in infant mortality over the past century — from 70 deaths per thousand in the early 1900s to seven per thousand at the dawn of the 21st century. This achievement may also be one part of the solution to the global population crisis, since it is known that "as a country can impact infant mortality, people stop having large numbers of children. It doesn't take a generation — within 10 years, there is a marked decrease in the birth rate."

But the other result of changing infant mortality rates is greater attention to children with major congenital abnormalities, attention that is sufficient to alter individual lives. She said Canada has contributed enormously to new therapies and treatments for children who are born with serious congenital abnormalities. The proportion of children with major congenital abnormalities increases from 2-3% at birth to 5-7% by the age of two and 7-10% by school entry age, so that "it is really a conservative estimate to say that 5% — one in 20 children — are born with a major abnormality," Dr. Hall said.

Turning to the field of fetal and maternal health, Dr. Hall stressed the important role of nutrition in the developing fetus. One study linked small fetal size for gestational age with early onset of heart disease, diabetes and hypertension, demonstrating that "fetal life sets the individual up for their extra-uterine life." Based on this controversial hypothesis, researchers are now looking at the long-term effects of fetal starvation, malnutrition and environmental exposures, as well as placental vascular compromise, in relation to adult disease.

The MRC has also been involved in studies that demonstrated the important role of folic acid in preventing a wide variety of health disorders in all age groups. Up to 50% of congenital spinal abnormalities could be prevented with an adequate maternal intake of folic acid before pregnancy and during the early stages of embryological development. Dr. Hall said that Canadian researchers are among those who have discovered an association between folic acid and the prevention of adult disorders such as heart disease and cancer.

This means that sufficient folic acid intake represents an "incredible public health opportunity" that came to light through collaborative research, working from basic to clinical to population studies and back. "When we were evolving 100,000 years ago, we wandered around through the fields and jungles eating 14 to 15 servings of fresh fruit and vegetables a day," Dr. Hall said. "Even the most ardent vegetarian doesn't, can't, do that today, and yet that is what our bodies evolved to expect."

She stressed the important role that the new CIHR can play — both in transforming health research and in fostering "integration and connectivity" among basic, clinical and health service researchers. "In Canada, because of our universal health care system, we have an ability to follow-up and recognize long-term components of health, as well as long-term outcomes of therapy or neglect," she noted. "It is particularly important to be sure that we don't leave children out of research," since "an investment in prevention has been shown to have a remarkable impact on long-term outcomes."

Genetic Control of Natural Resistance to Infections

Dr. Philippe Gros of the Department of Biochemistry, McGill University, described his work on a genetic approach to identifying genes and proteins that affect susceptibility to infectious diseases. He explained that the "dramatic comeback" in infectious diseases over the past 10 to 15 years, mostly due to the widespread emergence of resistance to antibiotics, has translated into a need for novel targets for therapeutic interventions against those diseases.

With MRC support dating back 15 years, Dr. Gros' lab has used animal models to determine the genetic basis of susceptibility to a number of major infectious diseases, including malaria, typhoid, tuberculosis and Legionnaire's disease. In his talk, he focussed on the role of genetic factors in determining susceptibility to mycobacterium, the infectious agent behind tuberculosis.

To put the research in perspective, he noted that an estimated one-third to half of the world's population has either been infected by or has been in contact with tuberculosis, and recent data suggest totals in the range of 10 million new cases and two to three million deaths per year.

While the genetic basis of susceptibility is difficult to study in humans, Dr. Gros said there have been a number of very good animal models to address this particular problem. As early as the 1960s, a researcher was able to develop two strains of rabbits — one with high susceptibility to low doses of aerosolized bacteria, the other with a high degree of resistance. But since rabbits do not evolve quickly enough to permit efficient genetic analysis, "we turned to our long-time friend and collaborator, the laboratory mouse, to study this problem."

The availability of a "very strong community" with many well-defined stocks allows researchers to analyse specific traits in inbred or mutant strains, or even to alter the germ line in search of genes that may control the expression of a specific phenotype. By identifying strains that either allow or control replication of mycobacterium, then generating a cross between the two, researchers demonstrated that infection could be controlled through a single locus on mouse chromosomes — known variously as BCG, ITY or LSH — which was mapped many years ago by several different investigators. Not only does this single locus affect susceptibility to a variety of mycobacterium infections, Dr. Gros said, it also confers resistance to other micro-organisms, such as salmonella, through its interaction with mature tissue macrophages.

Based on these results, researchers cloned and distributed a Natural Resistance Associated to Macrophage (NRAM) protein to test whether the same dynamics could be observed in human tissues. One study found an association between NRAM-1 polymorphism and susceptibility to tuberculosis in a West African population, while another research team, working at the Montreal General Hospital, linked NRAM abnormalities with susceptibility to leprosy in Southeast Asia.

The next step was to confirm the relevance of the targeted gene as a focus for therapeutic intervention. Careful study revealed that the NRAM protein was actually a well-defined and very well-preserved family of proteins that was "conserved all the way from bacteria to humans". In mammals, Dr. Gros and his team identified a "ubiquitously expressed" NRAM-2 gene that was about 80% identical across species, eventually concluding that it was closely related to the body's iron uptake system.

From the Farm to Big Pharma: The Development of Antiviral Therapy for Hepatitis B

Dr. Lorne Tyrrell, Dean of Medicine and Dentistry at the University of Alberta, noted that hepatitis B is a serious problem world-wide, with about 300 to 350 million human carriers — about 5% of the world's population.

The World Health Organization has identified hepatitis B as the ninth leading cause of death, causing 1,500 to 3,000 deaths from hepatocellular carcinoma and 3,000 to 5,000 deaths from cirrhosis each day.

After the hepatitis B vaccine was introduced in Canada in 1980, the incidence of the disease continued to rise. "If this had been a polio or measles vaccine, you would have seen new cases of the disease disappear," Dr. Tyrrell said. A study conducted 15 years later showed that new infections were occurring in young adults, "beginning at age 15 when they became sexually active or experimented with street drugs." He said this result demonstrated the need for a universal vaccination program — a need that might have been recognized much earlier under the proposed organization of health research and the broader mandate of CIHR.

Hepatitis B is part of a family of viruses that also infect woodchucks, ground squirrels, and ducks. Dr. Tyrrell explained that animal studies have generated valuable insights into the disease and its treatment.

In research dating back to 1986, Dr. Tyrrell and colleagues found that low concentrations of dideoxyguanosine (DDG) had a rapid and strong inhibitory effect on the virus replication reflected in decreased viral loads literally within hours of the time the treatment was started. Based on these initial results, and with funding from the MRC and support from the Alberta Heritage Foundation for Medical Research, the study team established its own duck colony to study the mechanism of the antiviral activity of DDG and other antiviral agents. The working hypothesis was

that DDG binds irreversibly to the primer protein that initiates viral DNA synthesis. This hypothesis was proven. The model explains the very selective inhibition of the viral DNA synthesis without affecting DNA synthesis in the cell.

In subsequent research conducted in conjunction with Glaxo Canada, Tyrrell and colleagues screened a number of compounds and found that 3TC, one of the early anti-HIV treatments, was very effective at inhibiting hepatitis B. In a follow-up study with chimpanzees, even small doses of 0.1 mg/kg body weight showed a "marked effect on the viral DNA synthesis."

This result led to a clinical trial in Canada, the United States, and Europe, which showed that oral doses of 100, 300, and 600 milligrams per day inhibited viral replication by more than three logs. Even the small doses "completely inhibit the virus and rapidly lowered viral DNA levels from the serum." Later clinical trials have shown considerable improvement in patients with end-stage liver disease who are awaiting liver transplants. Based on the work started in Dr. Tyrrell's laboratory, liver transplant patients are placed on 3TC pre- and post-transplantation to prevent infection of the transplanted liver and subsequent development of a more aggressive form of hepatitis. The survival rate for transplantations was less than 50% after two years prior to the introduction of 3TC pre- and post-transplant treatment. Prior to 3TC, a number of liver transplant sites stopped transplanting livers in HBV-DNA positive patients. Today, these patients can be transplanted. The first patient to receive 3TC pre- and post-transplantation was at the University of Alberta and he has just celebrated his sixth year post-transplant free of hepatitis B infection.

"This is an effective antiviral for hepatitis B," Dr. Tyrrell concluded. "The side effects are minimal and the cost is favourable." However, he cautioned that drug resistance when monotherapy is used in a chronic viral disease is common and 3TC-resistant mutants are frequent. In the future, he said that the drug will likely be used in combination therapy to minimize the risk of antimicrobial resistance. The latest news is that the University of Alberta team is involved in developing a mouse model for hepatitis C, and they are hoping to have similar success in the treatment of hepatitis C using the new animal model system.

Health Services Research and the Determinants of Health

Dr. David Naylor of the University of Toronto stressed the "continuity and complementarity" among the newer disciplines that have been brought into the MRC and that will play an important role in the CIHR.

"In the process of translating evidence and ideas from bench to bedside, we have learned some hard lessons through the decades," Dr. Naylor said. And despite the importance of physiological outcomes in understanding human pathobiology, he suggested that there are severe limitations in the inferences that can be drawn from research on human subjects. "If we are to deal with the outcomes that matter to patients and populations, we must be aware of the substitution game, in which all the physiological parameters improve but the patients or populations do not."

Clinical epidemiology and health services research is a young field, Dr. Naylor said, built on solid, consistent science that relies on randomized trials. He acknowledged the MRC as a "steadfast supporter" of clinical trials, and expressed the expectation that the "vision and energy" behind the CIHR would bring new resources to this area of research.

"Rigorous, outcomes-based studies give us evidence about the efficacy of new and old technologies," he stressed. "They tell us what these interventions might produce in net benefits to patients." The challenge is to translate that evidence into day-to-day practice, in a way that retains the efficacy and effectiveness that researchers demonstrate in their laboratories. That is where health services research can play an important role. "I firmly believed that, by demonstrating a commitment to addressing the ongoing challenges in Canada's health care system, MRC's leaders gained credibility among legislators — credibility that proved very important in the last couple of years as they have made their case for the CIHR."

And despite researchers' determination to eliminate confounding variables in the research they conduct, Dr. Naylor said MRC-supported studies in this new area of enquiry have shown that, "for health care delivery, unwanted variation is really the rule. Rates of service, expenditures on health care, and the outcomes of various procedures and diseases vary dramatically, whether the comparisons are made among hospitals or across geographic areas." One study showed dramatic differences in strategies and costs for treating acute myocardial infarction in senior citizens in Ontario and across the U.S., with virtually no disparity in death rates. But the results did show slightly better quality-of-life for heart attack survivors who received more aggressive, expensive care in the U.S.

"This, in a nutshell, is a dilemma facing all health care systems, including our own," he said, adding that the "impossible triad" of quality, accessibility and affordability will only be solved by continued investment in fundamental research. "We must never forget that much of our best science ultimately finds expression in the healing arts supplied to individuals," or that medicine "is ultimately a social science".

And with a toll of 50.5 million deaths worldwide, Dr. Naylor argued that "our science is woefully inadequate" to deal with the interactions between genetic, environmental, behavioural and broader social factors related to disease. "We may well find that some of these disease patterns can only be understood through the type of integrative and multidisciplinary framework that has been integral to the design of CIHR." To illustrate, he cited research results indicating that socio-economic status is a more important determinant of survival following a heart attack than expensive drug treatments — even with Canada's universal health system.

"I believe we shall only really understand these types of findings through the collaborative efforts of health services researchers, genetic epidemiologists, cardiovascular physiologists, social scientists and neuroscientists," he said. "Our continued inability to deal effectively and definitively with numerous diseases stands as stark proof of the need for more fundamental biomedical research as well as of a need for greater collaboration among disciplines."

Ultimately, he said, medical science "must find the tools to unlock an understanding of gene-based and genetically informed preventive strategies in health promotion," and the various forms of "applied genomics" research will require "fulsome" CIHR support. "But arising from each and every one of those fields, there will often be a need for translation, for patient-based outcomes research, for economic analysis, for health services research, and for the elucidation of a whole series of exquisitely difficult ethical, legal and social issues."

Population Health: The Ultimate Outcome

Dr. Heather Bryant of the Alberta Cancer Registry discussed the importance of surveillance research, stressing that population health "is not just a set of research methodologies, but the goal."

Many people see a population health focus as a matter of altruism, Dr. Bryant said, but as researchers we "should remind ourselves that it is also self-interest, because we are also part of the population. We are not immune from the same kinds of problems that members of the population suffer, and our families and ourselves may also be the recipients of our own research." Citing rapidly increasing cancer rates in her own province, she added that Canadians are fortunate to be living within a "fairly compassionate" health care system. Cancer registries were originally established in the 1940s and 1950s to help government plan for and cover the cost of radiotherapy, so that families dealing with the debilitating health effects of treatment would not also face financial ruin. The side benefit is an ability to measure cancer incidence and mortality; this represents "the equivalent of an excellent research lab" for many Canadian researchers.

Dr. Bryant explained the different forms of surveillance, from relatively simple data-gathering to more sophisticated analysis, and described some of the difficulties in developing valid data-gathering tools that account for respondent bias as well as socio-economic factors. With the data in hand, the next challenge is interpretation. For example, one set of data showed a possible correspondence between screening mammography rates and education levels, but may not have fully addressed issues of accessibility.

"We don't really have an understanding of the root causes," she said. "But the finding that lower socio-economic status is associated with poor health is not just the confirmation of a confounding variable for your data, nor is it an answer to a research question. It's a question in itself, and it's something that we have to sort out." She cited a number of challenges in drawing usable conclusions from the data. For example, while researchers have believed for some time that nutrition accounts for 20-30% of cancers, the results of one randomized trial involving beta carotene supplements were the *opposite* of what was expected. "We still have evidence that it was the fruit and vegetables that these people eat that probably protected them," she said, "but it probably wasn't that particular chemical that did it, or not alone."

Similarly, before leaping to the conclusion that lycofen prevents prostate cancer, "we need to have a better understanding of the complexity of nutrition and what is involved." She cited a number of current studies that are addressing nutritional and environmental exposure issues with MRC support.

Beyond clarifying specific scientific question, Dr. Bryant said these MRC-funded projects have taught researchers from different disciplines how to work together. Because population health studies involve mail surveys directed at thousands of potential respondents, researchers tend to build their budgets according to the number of stamps and envelopes they're going to have to pay for, which "doesn't leave much room for any kind of innovative thinking and extra work in your projects," she noted.

Dr. Bryant identified genetic polymorphisms as an area that could see future interactive work between basic population and behavioural scientists. Knowing that genetic predisposition could be responsible for 5-10% of cancers, Dr. Bryant said it will be important to look at gene-environment interactions, where people with specific polymorphisms are at increased risk for cancer caused by a particular diet. Population studies that focus on only one of two factors might not pick up the increase in cancer risk, or at least not to the same extent.

Dr. Bryant demonstrated the problem by constructing an example in which 25% of the population had a particular enzyme polymorphism that made them vulnerable to overcooked meat. "Even if you had a five-fold increase in that population with a slow enzyme, if you did a whole population-based study, you would only find a relative risk of about 1.8, which might not be statistically significant. If the frequency of the gene was less than that, about 10%, you would have very little chance of finding it at all," she said. The next question is whether people would heed individualized health messages based on this kind of research, especially at a time when "there is a certain message fatigue going on in the general population."

CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA

Symposium sur l'héritage scientifique

Jeudi 23 mars 2000

Compte rendu des délibérations

Conseil de recherches médicales du Canada
Medical Research Council of Canada
Canada

Instituts de recherche en santé du Canada
410, avenue Laurier O.
9e étage
Indice de l'adresse 3105A
OTTAWA (ONTARIO) CANADA
K1A 0W9
www.irsc.ca

© Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2000
Nº de cat. MR21-23/2000F
ISBN 0-662-85022-X

CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA

Symposium sur l'héritage scientifique

Jeudi 23 mars 2000

Compte rendu des délibérations

Conseil de recherches médicales du Canada
Medical Research Council of Canada

Canada

Table des matières

Avant-propos 3
Quarante ans de recherche : Mot de la présidente 4
L'avenir des Anciens et Amis 5
Le CRM... son histoire 7
Après le CRM... l'avenir commence aujourd'hui 10
La recherche sur le cancer : des partenariats essentiels 12
Le partenariat privé-public au service des sciences de la vie 15
La recherche sur des humains : des sujets aux personnes et des personnes aux peuples 18
Le rôle de la philanthropie dans la recherche médicale 21
Transformer une vision en réalité 24
Hommage aux anciens présidents du CRM 27
Quarante ans d'excellence au service des Canadiens 31
La génétique : de l'évolution au génome – Les aspects de l'évolution ... 32
La génétique : de l'évolution au génome – Comprendre les mutations ... 34
La progression du cancer et la chimiothérapie 36
Les mécanismes génétiques et endocriniens en cause dans les cancers du sein et de la prostate 38
La traitement de la psychose : du laboratoire à la clinique 40
L'équation de l'autisme 42
Les dysfonctions du système nerveux autonome et l'hypertension 44
Une approche multidimentionnelle pour contrer l'épidémie de maladies cardiovasculaires 46
L'effet de la biologie du développement sur la santé humaine 48
La biologie du développement et la santé – l'importance de comprendre les anomalies congénitales 51
Le contrôle génétique de la résistance naturelle aux infections 54
De la ferme aux multinationales pharmaceutiques : la mise au point d'un traitement antiviral pour l'hépatite B 56
La recherche sur les services de santé et les déterminants de la santé .. 58
Santé de la population : le résultat final 61

Ottawa • le 23 mars 2000

Avant-propos

Les célébrations de l'héritage du Conseil de recherches médicales, qui ont eu lieu du 24 au 26 mars, ont été des moments de triomphe pour une jeune institution d'à peine 40 ans qui a fait preuve de courage en se réinventant. Nous sommes redevables pour cet événement marquant dans l'histoire de la recherche en santé au Canada au dernier président du CRM, le Dr Henry Friesen, et aux membres de son Conseil qui ont fait preuve de leadership, de vision et de détermination.

Le Symposium sur l'héritage scientifique du CRM, grâce à des présentations par plus d'une douzaine de conférenciers, a montré l'étendue des compétences au Canada dans tous les aspects de la recherche en santé. Les chercheurs sont la fierté de ce pays. Grâce à l'excellence dans leur domaine scientifique, les présentateurs ont su communiquer leur soif de savoir et leur engagement à explorer les mécanismes internes du corps humain, d'écouter ses signaux, de vérifier des hypothèses et de fournir des solutions afin d'améliorer la condition humaine.

Je désire remercier les présentateurs pour la lucidité de leurs exposés et pour avoir canalisé leurs efforts de recherche sur ce que l'avenir, par l'entremise d'Instituts de recherche en santé du Canada, réserve en possibilités de faire fructifier un si riche héritage. Sincères remerciements à tous les anciens présidents du CRM qui ont diverti les participants pendant le dîner en rappelant de précieux moments vécus durant leur mandat. Enfin, nos coprésidents, madame Monique Bégin et le Dr Michael Smith, méritent toute notre admiration car ils ont eu à composer avec un programme chargé et une liste d'experts qui auraient pu nous entretenir pendant des heures.

En tant que chercheurs, nous pouvons espérer de nombreuses années de croissance, d'innovation et de meilleur financement au Canada. Le climat n'a jamais été aussi propice à la recherche. En votre nom, je souhaite au président d'IRSC, le Dr Alan Bernstein, et aux membres de son conseil d'administration, du courage et de l'audace à la gouverne de notre avenir.

Claude Roy, M.D.

Quarante ans de recherche
Mot de la présidente

L'honorable Monique Bégin, membre du corps professoral de la Faculté des sciences de la santé de l'Université d'Ottawa, a affirmé que sa « passion pour la recherche médicale » est née peu après son assermentation en tant que ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, en septembre 1977.

Elle a mentionné que sa première rencontre en tant que ministre avait eu lieu avec Jean de Margerie, vice-président du Conseil de recherches médicales (CRM), qui lui a demandé de nommer immédiatement le nouveau président du CRM. « Je ne savais pas que j'étais ministre de la recherche médicale », a-t-elle déclaré aux participants. Mais au fil de ses rencontres avec d'éminents chercheurs médicaux du pays, elle a acquis un immense respect pour la recherche, la créativité, l'innovation, l'originalité et, surtout, la soif de connaître et la curiosité intellectuelle qui caractérisaient le domaine.

« J'ai rencontré des personnes possédant une richesse intellectuelle et une capacité de travail remarquables, dont je n'oublierai jamais l'humanité et la sensibilité », a déclaré M^me^ Bégin. Elle a rendu hommage aux nombreuses personnes qui l'ont conseillée au cours des sept années de son mandat de ministre de la Santé et du Bien-être social, ainsi que les personnes qui l'ont tenue au fait de la communauté de la recherche médicale pendant les années intermédiaires.

L'avenir des Anciens et Amis

Le **Dr Aubie Angel**, fondateur et actuel président des Anciens et amis du CRM (AACRM), a rappelé que la situation du financement de la recherche il y a six ans était beaucoup moins encourageante qu'aujourd'hui. Des coupures menaçaient la survie du CRM et de nombreux chercheurs estimaient que les décideurs n'appréciaient pas la contribution du CRM au système de santé, à la recherche médicale, à l'enseignement médical ni à l'économie en général.

En 1996, le Dr Henry Friesen a encouragé un groupe d'anciens lauréats à créer une association d'anciens en vue de promouvoir les objectifs du CRM et de rehausser son profil. L'association a été mise sur pied en tant que société indépendante, vouée à l'atteinte des buts du Conseil et de l'objectif global de sensibiliser la communauté à l'importance de la recherche médicale. Le Dr Angel a mentionné que l'organisme compte actuellement 260 membres actifs ainsi que plusieurs partenaires corporatifs. Il publie un bulletin à grande diffusion qui tient les députés, les sénateurs, les facultés de médecine et les présidents d'université informés des activités du CRM.

Les AACRM se sont attachés à obtenir le soutien d'organismes communautaires qui partagent un même intérêt envers la recherche médicale de pointe. Pour la troisième année, l'organisme participe activement à la Semaine nationale de sensibilisation à la recherche en santé, de concert avec le CRM, l'Association canadienne des hôpitaux d'enseignement et l'Association des facultés de médecine du Canada.

La création des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) est un point tournant pour les AACRM. Au début, a dit le Dr Angel, les membres craignaient que les normes de recherche élevées du CRM ne puissent être maintenues. Cependant, un sondage des membres a révélé ce qui suit.

- Plus de 80 % des membres des AACRM estiment que le travail de l'organisme devrait continuer à appuyer IRSC.
- 60 % d'entre eux croient que les AACRM devraient élaborer un nouveau mandat approprié aux objectifs et à la structure du nouvel organisme de recherche.
- Plus de 60 % d'entre eux estiment que les AACRM devraient tenter de créer des nouveaux partenariats axés sur des activités autres que celles du programme de collecte de fonds actuel.
- Plus de 80 % d'entre eux appuient les efforts en vue d'inviter les membres de toutes les disciplines de la santé à adhérer à l'AACRM.
- Environ 80 % des répondants croient que l'AACRM devrait changer son nom pour tenir compte du fait que le CRM ne sera plus le seul organisme représenté.

Le Dr Angel a affirmé que ces commentaires ont été intégrés à un ensemble de lignes directrices pour les Amis d'IRSC, organisme qui succède à l'AACRM. Les amis d'IRSC vont

- aider le CRM et, en fin de compte, IRSC à atteindre leurs objectifs stratégiques;
- jouer un rôle consultatif auprès d'IRSC et des instituts individuels;
- bâtir des partenariats avec des organismes bénévoles, des universités et des corporations;
- organiser des réunions annuelles afin d'attirer l'attention sur l'excellente recherche interdisciplinaire et intersectorielle;
- tenter de recruter des membres provenant de toutes les disciplines de la santé.

Le CRM... son histoire

Michael Bliss, professeur d'histoire à l'Université de Toronto, a déclaré qu'il est peut-être trop tôt pour replacer le CRM dans le contexte historique approprié, étant donné que toutes les personnes concernées n'ont pas encore pris de recul. Il a toutefois affirmé que l'histoire du Conseil serait sans doute celle d'un petit organisme subventionnaire qui a pris de l'expansion, multipliant son enveloppe par cent — de 2,4 millions de dollars en 1960 à plus de 250 millions de dollars aujourd'hui. Le CRM est devenu le « parrain et catalyseur d'une entreprise moderne de recherche dont les liens s'étendent à l'ensemble des secteurs public et privé », affectant la vie de milliers de scientifiques et de nombreux autres Canadiens.

Les historiens voudront replacer le CRM dans un contexte plus vaste et, notamment, l'examiner à la lumière du rôle que le gouvernement fédéral a joué en recherche-développement dans la deuxième moitié du 20e siècle. Tandis que la santé a pris la tête des politiques gouvernementales et que les premières découvertes ont « éliminé la fatalité » des pestes et des famines, la recherche médicale « constituait un domaine de dépense où Ottawa n'était presque jamais critiqué pour avoir alloué trop d'argent », a dit le Dr Bliss. Au fil du temps, les Canadiens ont « commencé à demander, à exiger même, des améliorations à leur santé et à leur longévité, considérant celles-ci pratiquement comme un droit. C'est l'évolution de telles attentes qui a incité les hommes politiques à accroître progressivement le financement des recherches médicales. »

La recherche médicale a débuté plutôt lentement au Canada, particulièrement par rapport aux États-Unis, selon le Dr Bliss. À cet égard, toute histoire du CRM devrait rendre hommage aux fondations américaines qui ont appuyé les premières recherches médicales au Canada. Sans le soutien des fondations Rockefeller et Carnegie et des National Institutes of Health, « la recherche médicale canadienne aurait été sérieusement appauvrie », a-t-il dit. « Nous avons de la chance que la frontière n'existe pas dans le domaine de la recherche médicale et que la passion des Américains pour l'excellence les rende si généreux. »

Il se peut que les futurs historiens comparent les efforts de recherche déployés au Canada et aux États-Unis et posent des questions fondamentales à propos de l'influence américaine et britannique. Au premier abord, on pourrait croire que le CRM a été modelé sur les institutions du Royaume-Uni; cependant, la création d'IRSC reflète une réorientation vers les structures américaines. Les historiens noteront également que la géographie canadienne a façonné les politiques de subvention du CRM et des autres organismes fédéraux, incitant ceux-ci à répartir les fonds à l'échelle du pays au lieu de concentrer les ressources dans les laboratoires d'Ottawa.

De l'autre côté de la médaille, les historiens pourraient demander ce que les Canadiens ont reçu en contrepartie de leur investissement. « Quels gains ont découlé de toutes ces recherches? », a demandé le Dr Bliss. « Comment peut-on mesurer les résultats objectivement? Est-il possible de les mesurer objectivement? ». Il est évident qu'un grand nombre de projets et de chercheurs scientifiques ont bénéficié du financement du CRM, « mais il est extrêmement difficile d'évaluer la qualité de leurs travaux, d'établir un parallèle entre les résultats et les coûts et de mesurer les avantages indirects issus des dollars investis dans la recherche ». Bien que ce type d'analyse n'ait pas figuré parmi les priorités des chercheurs dans les premières années, il a affirmé que la nécessité d'étayer les résultats est devenue beaucoup plus claire.

Les historiens reconnaîtront certainement que « fermement convaincus de la valeur de vos activités, vous avez consacré d'immenses ressources et compétences aux activités de promotion entreprises chaque année pour persuader les hommes politiques d'appuyer la recherche ». Bien que les chercheurs n'aient pas toujours été entièrement satisfaits des résultats, il a reconnu que l'effort représente « une réussite exceptionnelle, quel que soit le point de vue où l'on se place ».

Dans un bref compte rendu de l'histoire du CRM, le Dr Bliss a évoqué la qualité du leadership dont le Conseil a bénéficié de la part de ses présidents, mentionnant l'apport de chacun d'eux à l'organisation et à son évolution. Il a également rappelé aux participants que nombre des questions auxquelles le CRM est présentement confronté datent d'il y a longtemps — ainsi, les débats concernant le mérite relatif des recherches dictées par les chercheurs et des recherches priorisées remontent à de nombreuses années, tout comme le sentiment de frustration suscité par « l'horizon temporel beaucoup trop court » utilisé pour établir les priorités en matière de financement.

Au milieu des années 80, les dirigeants du CRM se sont rendu compte que la communauté des chercheurs ne pouvait continuer à compter sur le gouvernement fédéral comme source durable de financement. Des comités du CRM ont commencé à envisager des liens avec les universités et l'industrie dès 1984, et le Conseil a agit rapidement, à la fin des années 80, pour encourager les projets de recherche interdisciplinaires, multicentres. Ce « nouveau pluralisme scientifique » reflétait une ère d'instituts de recherche autonomes et en milieu hospitalier, l'émergence de nouvelles disciplines liées à la santé dans les domaines des sciences fondamentales et des sciences sociales et un accent plus marqué sur la recherche évaluative.

« Lorsqu' Henry Friesen est devenu président du CRM, en 1991, il était clair pour lui et pour de nombreux autres membres du Conseil qu'il fallait accélérer le rythme du changement », a dit le Dr Bliss. Dans le cadre d'un plan stratégique d'envergure mis en œuvre en 1992 et en 1993, le Conseil s'est dirigé vers de nouveaux partenariats et domaines de recherche, reflétant une orientation de politique du Dr Friesen qui « n'a pas immédiatement ni totalement été avalisée par la communauté du CRM. » Le Dr Bliss a remémoré les « lignes de faille » qui sont apparues à l'issue du processus de planification stratégique, pendant une période marquée par de nouvelles coupures plutôt que par un apport de nouveaux fonds. « De nombreux chercheurs estimaient que les dirigeants du CRM acceptaient, facilitaient même, la disparition des recherches scientifiques sérieuses au Canada, tandis que d'autres gens – particulièrement les membres des milieux politiques et peut-être du secrétariat du CRM – croyaient que le scientifique invétéré disposait d'une marge de manœuvre trop grande et n'était pas suffisamment au courant des réalités changeantes. »

Le mouvement en faveur d'IRSC est né de cette discussion, et il s'est concrétisé lorsque le Dr Friesen a présenté l'idée au Conseil d'administration du CRM et aussitôt après au ministre de la Santé, Allan Rock. Sans aucun doute, a conclu M. Bliss, si Malcolm Brown fut la figure dominante des premières années du CRM, Henry Friesen a occupé cette même position dans ses dernières années.

Après le CRM... l'avenir commence aujourd'hui

Le **Dr Mo Watanabe**, ancien doyen de la Faculté de médecine de l'Université de Calgary, a fait remarquer que la vision du CRM est née, en réalité, il y a de nombreuses années et qu'elle est issue du plan stratégique de 1992. À ce moment-là, le CRM se concentrait sur la recherche biomédicale, mais le financement était devenu rare et instable – à un point tel que les subventions de certains chercheurs étaient approuvées sans fonds à l'appui.

Au début des années 90, la montée des coûts des soins de santé a incité un nombre de gouvernements à créer des commissions d'enquête parlementaires ou des groupes de travail mandatés pour examiner la survie du régime public d'assurance-maladie. « Les gens commençaient à mener des études d'utilisation des services, des recherches axées sur les résultats et des recherches en services de santé pour cerner les connaissances requises pour améliorer le système de santé du pays », a rappelé le Dr Watanabe. Reconnaissant « l'importance absolue de dégager des données pouvant servir à la gestion et au processus décisionnel dans le secteur de la santé », le CRM s'est rendu compte qu'il pouvait « sanctionner la recherche en santé et en signaler l'importance aux milieux universitaires ». Cette réalisation a mené à la création d'un groupe de travail sur la recherche en santé, qui s'est réuni entre 1992 et 1994 et a découvert un soutien généralisé pour la participation du CRM dans ce domaine.

Le consensus n'était pas entier, toutefois. Le groupe de travail avait entendu dire que l'élargissement du secteur d'intervention risquait d'entraver le soutien à la recherche biomédicale, a dit le Dr Watanabe. « Par ailleurs, les chercheurs en santé craignaient que les chercheurs biomédicaux ne commencent à accaparer le programme de recherche axé sur des questions de portée générale. » Il a suggéré que les trois recommandations majeures du groupe de travail sont toujours d'actualité. Le groupe avait notamment demandé au CRM :

- de jouer un rôle de meneur en élaborant et en coordonnant un programme de recherche en santé pour le Canada;
- d'adapter tous ses programmes et de les mettre à la disposition d'un éventail complet de chercheurs dans chaque discipline connexe de la santé;

- de voir à ce que sa structure et sa fonction reflètent entièrement son mandat et de permettre un véritable processus d'examen par les pairs.

Le groupe de travail a également recommandé que le CRM change son nom à Conseil des recherches en santé et adopte des mesures en vue d'obtenir des ressources additionnelles et de promouvoir les partenariats dans l'ensemble de la recherche en santé. Le Conseil a adopté les recommandations au début de 1994, créé quatre nouveaux comités d'examen par les pairs plus tard pendant l'année et vu arriver les premières sommes destinées à appuyer un programme de recherche en santé plus vaste en 1995. Les comités se penchaient sur la santé de la population et les déterminants de la santé, la prestation des services de santé, les aspects psychosociaux/comportementaux de la santé et le personnel de la santé.

À la recherche de nouveaux dollars, le CRM a sollicité et reçu un important financement pour la construction d'un centre d'excellence en recherche sur les services de santé. Il a ensuite présenté une proposition visant la création d'une fondation de 65 millions de dollars pour la recherche sur les services de santé, en partenariat avec le Programme national de recherche et de développement en matière de santé (PNRDS) et Santé Canada. « Tout le monde disait qu'il était ridicule de tenter d'obtenir des fonds gouvernementaux additionnels alors qu'il n'y avait pas d'argent pour quoi que ce soit », a-t-il dit. Mais le projet a fait son chemin et s'est retrouvé dans le budget de 1996 – une réussite que le Dr Watanabe a attribué au fait que « Henry Friesen, un visionnaire armé de détermination et de dévouement, dirigeait le projet. Pour Henry Friesen, "non" n'est jamais une réponse finale ».

Le Dr Watanabe a affirmé que, par suite des efforts déployés par le CRM au cours de la dernière décennie, « l'engagement envers la recherche est beaucoup plus solide » au palier fédéral et le processus décisionnel se fonde davantage sur des données probantes. Le Canada possède un nombre de scientifiques réputés qui « se sont fait un nom et continuent à accomplir un travail valable sur le plan de la recherche en santé ». Pour l'avenir, a-t-il ajouté, il reste énormément de travail à accomplir dans les domaines de la santé de la population et des déterminants de la santé, particulièrement en ce qui concerne l'interaction des déterminants non médicaux et des mécanismes biologiques et les besoins de populations particulières, notamment, les communautés autochtones, les collectivités rurales, le noyau urbain et les enfants.

La recherche sur le cancer — des partenariats essentiels

Le **Dr Charles Hollenberg**, directeur de Cancer Action Ontario, a évoqué la difficulté de faire carrière dans le secteur de la recherche médicale au Canada dans les premiers jours du CRM, alors que le financement était rare et « l'appui moral du gouvernement encore plus rare ». Il a remercié Mme Bégin et son collègue au Cabinet, Marc Lalonde, d'avoir piloté les changements d'attitudes qui ont mené à l'accroissement spectaculaire des budgets du CRM au fil des ans.

Abordant le sujet des partenariats de recherche, le Dr Hollenberg a décrit la complexité des partenariats qui appuient la recherche sur le cancer, proposant un mécanisme en vue d'intégrer des partenaires à la nouvelle structure d'IRSC. « Traditionnellement, la recherche sur le cancer s'est focalisée sur deux axes : la biologie de base de la cellule cancéreuse et les essais cliniques et les nouveaux traitements contre le cancer ». « Cependant, à mesure que la lutte anticancéreuse a augmenté son champ d'action pour comprendre la prévention primaire, le dépistage précoce, les nouveaux modèles de prestation des soins, les soins d'entretien, l'éducation du public et l'économie de la lutte anticancéreuse, la recherche sur le cancer a élargi sa portée pour inclure des travaux dans chacun de ces secteurs. »

La portée plus vaste des recherches a mené à une hausse considérable du nombre d'organismes concernés et la recherche sur le cancer est devenue « une entreprise très complexe à laquelle participent divers paliers de gouvernement, fondations privées, hôpitaux, universités, organismes provinciaux de lutte anticancéreuse, sociétés de biotechnologie, sociétés de capital-risque, associations bénévoles du secteur de la santé et autres groupes », a-t-il déclaré. Pour pouvoir travailler de concert avec des consortiums d'organismes connexes, les instituts regroupés sous l'égide d'IRSC devront avoir recours à un modèle de régie et de fonctionnement qui appuiera un « maillage efficace » de leurs activités.

Bien que des liens se créent habituellement entre les récipiendaires de fonds de recherche des diverses provinces – sauf dans le cadre des essais cliniques d'envergure – il incombera à l'institut de recherche sur le cancer d'IRSC de forger des liens semblables à l'échelle nationale, a poursuivi le Dr Hollenberg.

Bien que la participation du secteur privé ne soit pas aussi importante, le même degré de complexité s'applique aux programmes de recherche voués à la prévention du cancer et à l'éducation, dont voici les principaux intervenants :

- organismes professionnels nationaux tels que l'Association canadienne de santé publique;
- organismes de santé bénévoles comme la Société canadienne du cancer;
- centres de recherche situés principalement dans les universités et les organismes provinciaux de lutte anticancéreuse, qui se penchent principalement sur le rôle de l'alimentation, de l'exercice et des agents environnementaux en matière de prévention du cancer.

Bien que les recherches sur les agents environnementaux autres que le tabac aient dégagé des « résultats provocateurs mais plutôt inconcluants », la science médicale a obtenu plus de succès avec les technologies de dépistage précoce.

Sur le plan de l'éducation du public, une autre étude d'Action Cancer Ontario a révélé que les démarches actuelles échouent lorsqu'il s'agit de rejoindre les personnes ayant un niveau de scolarité faible, les groupes dont le niveau socio-économique est peu élevé et les personnes de cultures autres que les cultures anglaise et française. Or, « collectivement, ces groupes représentent plus de la moitié de la population de l'Ontario », a commenté le Dr Hollenberg. « L'étude a démontré que, pour être efficace, le matériel éducatif doit être élaboré en collaboration avec ces groupes désavantagés, offert dans des contextes et des formats familiers. »

L'élaboration d'une structure de financement et de gestion pour la recherche sur le cancer au Canada « devra nécessairement prévoir la pleine participation du public aux décisions concernant les priorités en matière de recherche », a souligné le Dr Hollenberg. « Les personnes atteintes d'un cancer et leur famille insistent de plus en plus pour être consultées à propos de la planification et de la prestation des services. Or, le public insiste désormais pour participer aux décisions dans le

secteur de la recherche; ce sont d'ailleurs les pressions du public qui ont mené à la création de fondations de recherche axées sur les maladies, notamment sur le cancer du sein et de la prostate. » Au Canada, « il est évident que le public et les représentants élus tolèrent de moins en moins les démarches relatives à la priorisation des recherches non axées sur l'examen du public et sur l'application précoce des résultats aux soins aux malades ».

Le Dr Hollenberg a proposé une structure organisationnelle pour IRSC et son institut de recherche sur le cancer. La régie de l'organisme global relèverait d'un conseil national nommé par le fédéral. Les membres du conseil représenteraient les « régions et les cultures de la mosaïque canadienne » et celui-ci comprendrait des organismes nationaux ayant des intérêts connexes, notamment, des associations de patients et des organismes de recherche tels que Génome Canada. Au niveau de l'institut, les politiques et les priorités seraient élaborées par un conseil consultatif regroupant des représentants de l'INCC et l'association nationale des organismes provinciaux de lutte anticancéreuse.

« Il est également probable que chaque institut parrainera des programmes définis à partir des processus d'examen par les pairs établis par les chercheurs et des décisions stratégiques prises par les groupes consultatifs scientifiques de l'institut et entérinées par les conseils consultatifs de l'institut », a-t-il mentionné. À ce troisième niveau, il serait raisonnable d'établir des organes consultatifs chargés de guider et de surveiller les progrès accomplis vers l'atteinte d'objectifs stratégiques précis. Ces organes regrouperaient des représentants des fondations axées sur les maladies appropriées, et des entreprises de capital de risque et de biotechnologie.

Ottawa • le 23 mars 2000

Le partenariat privé-public au service des sciences de la vie

Cal Stiller, président du conseil et chef de la direction du Fonds de découvertes médicales canadiennes, a présenté les résultats d'une expérience entreprise il y a cinq ans. Avant 1992, a-t-il dit, le financement de la recherche était considéré comme une obligation sociale. Puis, Henry Friesen a lancé une extraordinaire plate-forme pour l'édification d'un milieu de recherche canadien regroupant les communautés médicale, scientifique, économique et de la santé, qui convaincrait le gouvernement fédéral et les provinces que l'investissement dans la recherche représente une part importante des politiques gouvernementales et de la croissance économique.

Dans ces premières années, le Dr Friesen s'est demandé pourquoi l'excellence de la science au Canada n'occasionnait pas des percées dans le secteur privé. Il a ensuite conçu un projet en vue d'attirer le capital de risque. Après avoir étudié le fossé entre le milieu scientifique et le secteur privé, le Boston Consulting Group a conclu que deux changements devaient avoir lieu au Canada :

- un changement d'attitude entre le secteur privé et le milieu universitaire;
- un changement dans la nature de l'actif.

Cet actif devait prendre la forme de capital de risque et les investisseurs devaient faire preuve d'intelligence et de patience. Le Dr Friesen a donc lancé le Fonds de découvertes médicales canadiennes (FDMC) dont le fonctionnement est axé sur un cycle de capitaux de lancement, de prélancement et de rattrapage.

En première étape, le FDMC a recueilli quelque 300 millions de dollars en capitaux; la deuxième étape a été celle de l'investissement. L'étape actuelle est axée sur la création de valeur. Fort de ses 77 000 actionnaires, proposé par l'entremise de 8 000 courtiers, le FDMC occupe le premier rang sur le plan du nombre d'investissements et le quatrième rang en

Amérique du Nord en ce qui concerne les fonds de capital-risque du secteur de la biotechnologie.

Le Dr Stiller a noté que la croissance des industries de biotechnologie a été extraordinaire depuis ce premier investissement, en 1995, et que le secteur a attiré des investissements additionnels totalisant 1,6 milliard de dollars. Les investissements étrangers dans le secteur de la biotechnologie canadienne se rapprochent du montant total de l'investissement intérieur. Le nombre de sociétés de biotechnologie au Canada a presque doublé au cours de la décennie, tandis que le nombre de brevets décernés dans le secteur de la biotechnologie a explosé. Le Dr Stiller a prédit qu'au cours des prochains dix à vingt ans, la richesse créée dans le secteur de la biotechnologie excédera celle des télécommunications et des technologies de l'information.

Aujourd'hui 49 produits du Fonds sont rendus à l'étape des essais cliniques, 16 sont à l'étape des essais précliniques, 16 aux essais de phase I, onze aux essais de phase II, cinq aux essais de phase III et un a été commercialisé. Aucune autre société de biotechnologie au Canada ne dispose d'un portefeuille aussi vaste. Diversifié sur le plan géographique, focalisé sur un vaste éventail de maladies, le Fonds investit dans les diagnostics et les appareils et possède des plateformes technologiques habilitantes pour l'étude du génome et du protéome.

Sur le plan des réalisations, a dit le Dr Stiller, la plus grande partie des 175 millions de dollars est investie dans des sociétés privées. Deux sociétés ont été ouvertes au public et le taux de rendement du capital investi atteint 450 p. 100. En outre, on retire actuellement de l'argent d'un nombre de sociétés à fort potentiel de croissance pour le replacer au début du cycle.

Abordant la question des partenariats entre les secteurs public et privé, le Dr Stiller a dit : « considérez ce qui s'est produit au cours des deux dernières semaines ». Des fonds publics ont été affectés au projet du génome humain, mais le secteur privé a déclaré qu'il pouvait agir mieux et plus rapidement. Les titres du secteur de la biotechnologie montaient en flèche. Puis le président Clinton et le premier ministre M. Blair sont intervenus, disant que les recherches financées à l'aide des deniers publics appartenaient au domaine public. La valeur globale du marché a diminué de 30 p. 100 – le marché a perdu des milliards de dollars.

Il y a beaucoup de malentendus, a déclaré le Dr Stiller. « Peut-on envisager des partenariats avantageux? », a-t-il demandé. « Bien sûr. L'investissement public doit-il exiger un rendement des investissements? Bien sûr. » Il existe des modèles pour ce genre d'investissement. Le partage de renseignements améliore et stimule la mise au point de produits. La mise au point d'un produit exige un brevet, il est donc nécessaire d'élaborer un partenariat valable.

En conclusion, le Dr Stiller a affirmé qu'étant donné l'expérience du CRM en matière de création de partenariats et de collaboration avec le secteur privé, et la nature thématique d'IRSC, il sera possible de contribuer à la création de valeur et de convaincre les gouvernements que le financement de la recherche médicale devrait constituer un investissement et non une option.

La recherche sur des humains : des sujets aux personnes et des personnes aux peuples

Bartha Maria Knoppers, professeur de droit à l'Université de Montréal, a dit à l'auditoire qu'elle voulait changer le titre de sa présentation à « Recherche sur des humains : des sujets aux personnes aux peuples aux populations », citant deux événements qui ont motivé cette décision. En premier lieu, le travail du sous-comité de déontologie du CRM, qui a noté les lois parfois contradictoires du Canada dans deux domaines en particulier : les directives avancées et la vie privée. En deuxième lieu, une lettre publiée dans l'édition de 1999 de *Nature Genetics*, mentionnant les mises en garde sévères incluses dans le formulaire de consentement d'une étude prévoyant des prélèvements dans les joues d'enfants pour déterminer la variance génétique métabolique. On concluait que, même si les mises en garde sévères risquaient de diminuer la participation, elles en valaient la peine car elles avaient pour but de protéger les sujets.

Or, une diminution de la participation, a déclaré le Dr Knoppers, peut nuire à la validité scientifique des études épidémiologiques. « Une protection accrue des sujets des recherches sur les humains n'est pas nécessairement une meilleure protection », a-t-elle affirmé.

Le Dr Knoppers a présenté un bref compte rendu des dernières années au regard de l'élaboration de cadres de déontologie pour la recherche médicale. Il y a cinquante ans, on a rédigé la déclaration de Nuremberg, et celle-ci a été suivie de la déclaration de Helsinki, du Belmont Report aux États-Unis en 1978, du Code civil du Québec tel que modifié en 1994 et, récemment, de l'Énoncé de politique des trois conseils, qui, a-t-elle noté, est un des premiers au monde à se concentrer sur le sujet et à regrouper toutes les disciplines au lieu de prévoir un cadre différent pour chacune d'elles.

En 1994, la France adoptait ses lois bioéthiques; cependant, dans les années intervenantes, des milliers de pages d'instructions précises ont suivi. « Nous sommes en danger, a-t-elle dit, de disposer d'une déontologie administrative, sinon administrée. »

« Nous avons accentué la protection, a dit le Dr Knoppers, mais nous sommes également passés de l'exclusion des populations vulnérables, notamment aux termes du code de Nuremberg, à leur intégration à la recherche bien qu'avec des niveaux de protection plus élevés. » Bien que la protection ait cédé le pas à la promotion, les arguments en faveur de la cueillette de données générales – santé de la population, santé publique et intérêt de l'État – ont perdu leurs assises.

« Est-ce parce que la liberté individuelle est devenue si importante que le bien collectif ne peut servir d'argument à l'appui de ces études? », a-t-elle demandé. Ou est-ce parce que dans le cadre du projet du génome humain, qui a grandement progressé au cours de la dernière décennie, génomes humains, études génétiques et populations ont soulevé des enjeux d'origine historique?

La controverse à propos du mappage du génome humain, a expliqué le Dr Knoppers, nous oblige à nous demander si ces connaissances brutes, essentielles et fondamentales devraient appartenir au domaine public ou privé. Lorsque le mappage sera achevé, il faudra étudier la structure génétique de la population humaine pour comprendre le rôle des gènes. Cette étude exigera une démarche systémique complexe, axée sur l'examen de l'interaction de la culture, de l'économie et de l'environnement sur l'expression génétique. Elle se fondera sur des études de population – l'individu sera délaissé au profit d'un examen de la collectivité.

« Qu'est-ce qu'une population? », a demandé le Dr Knoppers. Une population peut être axée sur l'origine ou le choix. Le rapport des trois conseils a amorcé l'étude de cette question en examinant les collectivités, mais, a-t-elle précisé, il est dangereux de limiter la notion de population aux collectivités, celles-ci étant habituellement décrites comme étant des peuples indigènes ou en voie de disparition. Cette définition doit être élargie.

« En outre, comment consulte-t-on une population? », a-t-elle demandé. On ne peut plus s'adresser au prêtre du village et il n'existe aucun outil

permettant d'obtenir le consentement des communautés ou de recueillir leurs commentaires. Cette lacune a créé des problèmes, a expliqué le Dr Knoppers, parce que la déclaration de Helsinki a posé l'application rigoureuse de la démarche scientifique comme principe de base de la recherche déontologique. Or, le manque de données exactes découlant du manque d'accès aux échantillons prévient l'application rigoureuse de la démarche scientifique. Et, une démarche scientifique qui n'est pas rigoureuse ne respecte pas le code de déontologie.

« Nous sommes au centre d'un système complexe », a expliqué le Dr Knoppers. Une multitude de lois, de codes et de lignes directrices régissent les normes professionnelles. À ce moment-ci, nous avons la possibilité – étant donné la discussion de MM. Blair et Clinton sur la portée du domaine public – de commencer à comprendre l'importance et le bien-fondé des alliances entre les secteurs public et privé et de la commercialisation de la recherche.

Il faut également examiner la question du partage des bénéfices, a mentionné le Dr Knoppers. Les corporations, les entreprises de génomique et le secteur de la biotechnologie ont besoin de données fondamentales et sollicitent la participation du public; en retour, ils doivent trouver une façon de rembourser les communautés qui acceptent de participer.

En conclusion, le Dr Knoppers a parlé de la relation médecin-patient : information, traitement et cure. « Nous ne gagnerons pas la confiance du public – en fait nous pourrions même perdre les fondements liés à la santé de la population et à la santé publique – si nous n'examinons pas la façon dont nous communiquons avec les populations », a-t-elle déclaré.

Ottawa • le 23 mars 2000

Le rôle de la philanthropie dans la recherche médicale

« Qu'entend-on par fondation? », a demandé le **Dr Enriqueta Bond**, présidente du Burroughs Wellcome Fund. Une fondation est un organisme non gouvernemental, sans but lucratif. Une fondation peut être indépendante, parrainée par une société, orientée sur le public, sur un groupe d'intérêt ou sur la collectivité. La dernière catégorie prend de l'ampleur, a-t-elle précisé.

Le Dr Bond a fait remarquer que le type de fondation influence les tendances en matière de don et de croissance autant que la taille. En 1998, il y avait 44 000 fondations aux États-Unis, contre 6 181 au Canada (1993). Aux États-Unis, les fondations ayant un actif de 50 millions de dollars ou plus représentent 2 p. 100 du total, mais elles contrôlent 71 p. 100 de l'actif total. L'actif des petites fondations atteint habituellement entre 1 million et 2 millions de dollars. Des 16 milliards de dollars accordés au titre de subventions en 1997, plus des trois quarts (77,4 p. 100) provenaient des fondations indépendantes, 12,9 p. 100 des fondations d'entreprises, 7,5 p. 100 des fondations communautaires et 2,2 p. 100 des subventions de fonctionnement.

Citant un rapport du Trésor de 1965, le Dr Bond a mentionné que les fondations jouent un rôle spécial parce qu'elles sont « uniquement qualifiées pour stimuler la réflexion et l'action, tenter des initiatives nouvelles et non éprouvées, aller à l'encontre des attitudes courantes et agir rapidement et avec souplesse ».

Le Dr Bond a ensuite comparé les organismes récipiendaires aux États-Unis et au Canada, mentionnant que des 174,52 milliards de dollars accordés en 1998 aux États-Unis, l'église a reçu la majeure partie, soit 43,6 p. 100. Venaient ensuite l'éducation (14,1 p. 100) puis la santé (9,7 p. 100). Au Canada, en 1997, 4,5 milliards de dollars ont été accordés au titre de soutien direct et 1,3 milliard de dollars en soutien indirect. L'église a reçu plus de 50 p. 100, tandis que la santé se classait deuxième et les services sociaux troisième.

Se penchant sur les organismes donateurs, le Dr Bond a mentionné que des 36 milliards de dollars affectés à la recherche-développement en santé aux États-Unis, 52 p. 100 provenaient de l'industrie, 44 p. 100 du gouvernement fédéral et 4 p. 100 des fondations. Au Canada, 3,71 milliards de dollars ont été investis dans la recherche; l'industrie a contribué à hauteur de 2,64 milliards de dollars, les organismes sans but lucratif ont accordé 552 millions et les gouvernements fédéral et provinciaux 514 millions. Bien que les sommes accordées par l'industrie canadienne et les organismes sans but lucratif soient adéquates, les gouvernements fédéral et provinciaux doivent accroître leur part, selon le Dr Bond.

Abordant ensuite le rôle des fondations, le Dr Bond a déclaré que les fondations telles que la fondation Rockefeller ont créé le concept de soutien institutionnel pour la recherche. Les fondations affectent présentement 1,3 milliard de dollars à la santé, y compris à la recherche. Mais, a-t-elle précisé, le financement de la recherche en matière de santé provient d'une communauté philanthropique plus vaste que les fondations, notamment, des organismes de santé bénévoles, des établissements médicaux, des fondations d'entreprise, des fondations privées indépendantes et de particuliers. À titre d'exemple, l'American Cancer Society et l'American Heart Association fournissent au-delà de 100 millions de dollars par an. En 1997, le Howard Hughes Medical Institute (HHMI) a réparti 352 millions de dollars entre 318 chercheurs du HHMI travaillant à plus de 60 instituts. « Il n'y a aucune raison, a dit le Dr Bond, pour que le Canada ne puisse en faire de même. »

Un sondage des organismes privés qui ont affecté des fonds à la recherche biomédicale en 1997 a révélé ce qui suit :

- La majorité des programmes étaient de petite envergure.
- Une grande partie du soutien était accordé à de jeunes chercheurs.
- Trente-deux pour cent des fonds appuyaient des programmes de politique.
- La coopération générait un intérêt croissant.
- Les organismes bénévoles avaient tendance à cibler les patients et l'éducation des professionnels de la santé.
- Les fondations et les organismes de recherche médicale mettaient l'accent sur les cours de sciences de la vie offerts de la maternelle à la 12e année et au niveau du baccalauréat.

Le Dr Bond a prédit une augmentation importante des dons individuels à l'avenir. Un énorme transfert des richesses doit avoir lieu au cours des prochaines années, a-t-elle ajouté, et l'on estime que 10 billions de dol-

lars seront transférés entre 1990 et 2040. Les fondations communautaires sont en excellente position pour recevoir ces dons individuels, mais il faut assortir les modèles de soutien à la recherche médicale des fondations communautaires à des motifs solides pour appuyer la recherche médicale.

Au regard des fondations actuelles, le Dr Bond a déclaré que l'avenir des dons s'annonce prometteur grâce à une croissance économique solide et à l'avance des marchés boursiers. Une politique fiscale favorable – permettant les déductions de la valeur de marché totale des titres cotés donnés à des fondations privées – constituera un important incitatif à cet égard.

Le soutien philanthropique compte plusieurs forces et faiblesses, a dit le Dr Bond. Il peut rapidement combler une lacune, jouer le rôle de responsable neutre, exemplifier des démarches réussies, permettre l'élaboration de renseignements utiles pour les débats d'orientation, financer des secteurs de recherche non populaires et encourager la prise de risques. Cependant, les fonds destinés à la recherche sont limités, et les organismes philanthropiques se montrent moins intéressés à financer les frais généraux ou l'infrastructure, préfèrent modéliser et passer à autre chose et tendent à travailler individuellement plutôt qu'en collaboration.

Bien que le soutien philanthropique demeure modeste à l'heure actuelle, le Dr Bond est d'avis qu'il va augmenter sensiblement à l'avenir. Pour tirer parti de cette augmentation, elle recommande ce qui suit :

- créer un forum axé sur la philanthropie privée pour expliquer l'importance d'investir dans la recherche;
- sensibiliser les particuliers à la nécessité d'appuyer la recherche en les engageant dans l'établissement de priorités et autres activités;
- organiser une version canadienne de la conférence sur la philanthropie qui a eu lieu à la Maison-Blanche en 1999 pour mettre en valeur le rôle de la philanthropie au Canada;
- offrir des incitatifs fiscaux pour les contributions aux organismes de bienfaisance;
- utiliser les règlements liés à la santé (p. ex. le tabac);
- permettre les transferts libres d'impôt des REER aux organismes charitables publics.

En conclusion, le Dr Bond a mentionné aux participants que, bien que la philanthropie privée ne puisse jamais assumer la majeure partie des frais de la recherche en santé, les politiques destinées à accroître les contributions privées et les programmes visant à sensibiliser les donneurs éventuels à l'importance d'appuyer la recherche devraient être vigoureusement encouragées.

Transformer une vision en réalité

Le **Dr Henry Friesen**, président du CRM, a rendu hommage au Dr Roy et à ses collègues, qui ont organisé un programme des plus intéressants, et a remercié les participants qui sont venus célébrer le legs d'excellence du CRM. En écoutant les paroles chaleureuses exprimées ici aujourd'hui, le Dr Friesen s'est souvenu du poème *The Patriot*, dans lequel Browning raconte l'histoire du héros acclamé et adulé par les foules une journée, puis pendu le lendemain. « Ce poème nous rappelle qu'il vaut mieux quitter la ville trop tôt que trop tard », a-t-il déclaré.

Se remémorant les débuts – alors qu' IRSC constituait une idée « absurde » – le Dr Friesen a déclaré que cette période était marquée par la colère, l'incertitude et un manque de détail. Un éditorial s'est fait l'écho de ces sentiments il y a quelques années, mentionnant qu'une nation comme la nôtre devait mobiliser ses actifs et ses ressources d'une façon plus stratégique. Maintenant, a dit le Dr Friesen, l'incertitude a fait place à l'atteinte de l'objectif grâce au projet de loi C-13, qui a été essentiellement rédigé par le Conseil d'administration provisoire (CAP). Le Dr Friesen a reconnu l'importante contribution de Pierre Richard et de son personnel qui ont essentiellement acheminé ce projet de loi où il se trouve aujourd'hui. Maintenant que le CAP et son nouveau président sont en place, a-t-il dit, IRSC est prêt à prendre son élan.

De nombreux événements ont contribué à l'établissement d'IRSC, mais l'événement fondamental, selon le Dr Friesen, a été le plan stratégique rédigé par Michael Bliss. Ce plan éloquent et persuasif a justifié l'élargissement du mandat du CRM à la recherche en santé tout en expliquant l'importance des partenariats et la nécessité d'évaluer les travaux du CRM. Ce dernier point a occasionné un examen international, qui a mené aux processus consultatifs de 1996-1997.

La mise en œuvre du Fonds de découvertes médicales canadiennes, a mentionné le Dr Friesen, a marqué la première fois que le CRM a été mentionné dans un discours budgétaire du ministre des Finances, et cette mention a conféré une certaine crédibilité à l'organisme. Le CRM était désormais considéré comme un investissement plutôt que comme une dépense. Grâce au groupe de travail dirigé par Mo Watanabe, qui a donné suite à cette initiative, la Fondation canadienne de la recherche sur les services de santé a été créée.

Aujourd'hui, a poursuivi le Dr Friesen, nous envisageons avec enthousiasme des investissements inégalés en science, parce que le déficit a été éliminé et qu'il y a un excédent. Le gouvernement a reconnu qu'un tel investissement représente une plate-forme pour la création de richesses et l'amélioration de la qualité de vie – deux priorités pour les Canadiens. Le CRM et IRSC ont été positionnés pour s'aligner à ces impératifs politiques.

IRSC sera transformateur, a dit le Dr Friesen. Ce sera un organisme décentralisé, dirigé par des chefs de file du domaine, conseillé par des membres du conseil informés et relié à une variété d'intervenants et de communautés.

Cette transformation apportera aux chercheurs un soutien qui leur permettra de concurrencer à l'échelle internationale. Le Dr Friesen a mentionné que l'objectif immédiat d'IRSC est de disposer d'un budget d'un milliard de dollars, qui pourrait fort bien être accordé dans le prochain budget fédéral si un argument efficace est présenté rapidement à la suite du lancement d'IRSC.

Le CAP a été créé dans la foulée de l'annonce de la création d'IRSC, en février 1999. Le Dr Friesen a rendu hommage au travail acharné et à l'engagement des deux vice-présidents du CAP : Eric Maldoff et Dorothy Lamont.

Le Dr Friesen a fourni des données concernant les retombées éventuelles des nouvelles ressources. Il est très probable, a-t-il dit, que le nombre de scientifiques puisse passer de 2 300 à 4 000 – une augmentation majeure sur le plan des possibilités, de la valeur moyenne et du soutien. En ce qui concerne le soutien du personnel, il est possible que le salaire de 2 000 scientifiques provienne en grande partie d'IRSC.

Le Dr Friesen a indiqué que le développement d'IRSC se fera par étapes. La première étape prévoit un budget de 500 millions de dollars; la prochaine étape, a-t-il affirmé, devrait atteindre un milliard de dollars. Cette somme fournira 20 000 emplois, 4 000 subventions de fonctionnement en recherche, 3 000 bourses de formation, 2 000 bourses de carrière par l'entremise de chaires canadiennes de recherche et 400 équipes de recherche (annoncées dans le programme initial de transition en octobre dernier). La réponse a été extraordinaire, a dit le Dr Friesen – 180 équipes actives dans tous les domaines de la recherche. Il est évident que nous répondons à un besoin, a-t-il dit.

Dans le cadre du deuxième programme de transition, on a invité des équipes interdisciplinaires de recherche en santé partout au Canada à présenter leurs meilleures idées. Encore une fois, la réponse a été excellente.

En conclusion, le Dr Friesen a mentionné que le nouveau CAP devra démontrer, d'ici à l'automne 2001, que des progrès importants ont été accomplis vers la réalisation de la vision d'IRSC pour la recherche au Canada – une vision modernisée et pertinente, qui commence à dégager des résultats grâce à des dirigeants inspirés, informée et appuyée par de vastes publics.

Ottawa • le 23 mars 2000

Hommage aux anciens présidents du CRM

Claude Roy a présidé la séance du déjeuner. Il a d'abord remercié les commanditaires et partenaires de l'événement, mentionnant en riant que « Henry [Friesen] a pris garde de ne pas financer cette célébration à même les fonds destinés à la recherche ».

Le Dr Roy a parlé de la transformation du CRM – d'important et prestigieux commanditaire de la recherche en santé, celui-ci est devenu un Institut élargi, intégré et mondialement reconnu. Sa création avait pour but d'accentuer la profondeur, la portée, l'utilité et les secteurs d'intervention des travaux de recherche.

Le concept d'IRSC, a déclaré le Dr Roy, date de nombreuses années et il reflète l'évolution naturelle du CRM.

Cette séance, a-t-il déclaré à l'auditoire, fournirait l'occasion de reconnaître les contributions des anciens présidents et des présidents intérimaires du CRM. Le Dr Roy a proposé un toast en hommage à leur vision, leur leadership, leur volonté et leur dévouement envers l'excellence.

Dr Jean de Margerie

Le Dr Roy a présenté le **Dr Jean de Margerie**, président intérimaire du CRM de 1977 à 1978. Pour commencer, le Dr de Margerie a rendu hommage à Malcolm Brown, mentionnant que ce dernier lui avait appris, entre autre, que l'unique responsabilité du comité d'examen par les pairs était d'évaluer les fondements scientifiques et la faisabilité d'un projet de recherche. Ce n'était pas, a-t-il dit, de s'immiscer dans l'aspect politique des recherches. Il a évoqué le sens de l'humour du Dr Brown, ajoutant qu'en toute franchise, il n'avait pas toujours compris ses blagues. Sous la direction du Dr Brown et des autres membres de la haute direction, le CRM

fonctionnait efficacement. Le Dr de Margerie a noté que même durant la maladie du Dr Brown, le Conseil avait été en mesure d'exercer ses activités et de mettre en œuvre des améliorations.

Le Dr de Margerie a commenté deux anciens problèmes :

- la nécessité d'accroître les recherches dans certaines régions du pays;
- la sécurité.

En réponse au premier problème, le Conseil a mis en œuvre des plans plus intéressants visant à réduire les disparités régionales. Le deuxième a incité le CRM a élaborer des lignes directrices pour la publication des recherches médicales. Le Dr de Margerie a ensuite partagé certains souvenirs à propos des dix années qu'il a passées au CRM et des nombreux estimés collègues avec lesquels il a eu le plaisir de travailler.

Dr René Simard

Le Dr Roy a présenté **René Simard**, président du CRM de 1978 à 1981, ajoutant que pendant le mandat du Dr Simard à la présidence de l'Université de Montréal, les facultés des sciences de la santé de l'université avaient connu un essor extraordinaire.

Le Dr Simard a mentionné qu'en 1978, l'atmosphère au sein de la communauté de la recherche médicale était intense. Le Conseil a établi certaines priorités, notamment :

- assurer la stabilité du financement pour permettre au CRM de planifier ses activités;
- trouver un argument politique en faveur de la recherche médicale et avoir recours à des groupes de pression pour communiquer cet argument;
- informatiser l'administration du Conseil.

En terminant, le Dr Simard a exprimé sa gratitude au CRM, mentionnant qu'il avait travaillé dans le secteur de la recherche pour la première fois grâce à une bourse d'été décernée par le CRM. Il a déclaré qu'il espérait voir IRSC maintenir la tradition d'excellence en recherche médicale canadienne établie par le CRM.

Dr Pierre Bois

Le Dr Roy a présenté le **Dr Pierre Bois**, président du CRM de 1981 à 1991, précisant en riant « qu'une des plus grandes réalisations du Dr Bois était de l'avoir rapatrié du Colorado ». Le Dr Roy a mentionné qu'il avait servi pendant sept ans au cours du deuxième mandat du Dr Bois à la présidence du CRM.

Le Dr Bois a affirmé qu'il avait eu la chance d'être membre du Conseil pendant que Malcolm Brown était président, ajoutant que le Dr Brown « ne permettait aucune frivolité » et qu'il l'avait beaucoup apprécié comme collègue de travail.

Se penchant sur le passé, le Dr Bois a parlé de l'ancienne ministre de la Santé, Monique Bégin, précisant qu'elle l'avait convaincue de venir à Ottawa et qu'il n'avait jamais regretté d'être venu. Il a remémoré une réunion spéciale du CRM, tenue au nord de Winnipeg, au cours de laquelle Mme Bégin a annoncé une augmentation de 50 millions de dollars au budget du Conseil. Nous n'en croyions pas nos oreilles, a-t-il dit. Tout le monde pensait avoir entendu 15 millions de dollars! À l'époque, cette hausse s'est avérée une véritable bouée de sauvetage pour le CRM, a expliqué le Dr Bois. En effet, elle a fourni aux chercheurs la possibilité de mener la lutte, a assuré la sécurité du Conseil et a permis au CRM d'élaborer un plan quinquennal.

Le Dr Bois a dit au groupe que de nombreux autres événements lui venaient en mémoire, mais qu'il tenait surtout à mentionner que, pendant de nombreuses années, le CRM a été un organisme positif, actif, toujours prêt à entreprendre de nouveaux projets. « C'est un signe, a-t-il dit, que nous avons fait beaucoup de chemin. »

En conclusion, le Dr Bois a rendu hommage à la contribution de Henry Friesen à l'avenir de la recherche en santé au Canada.

Dr David Hawkins

Claude Roy a présenté le **Dr David Hawkins**, président intérimaire en 1991, qui est présentement professeur exécutif à l'Université d'Ottawa. Le Dr Hawkins s'est dit ravi de pouvoir s'adresser au groupe. Rendant hommage au Dr Henry Friesen, le Dr Hawkins a mentionné qu'en 1991, le ministre Benoît Bouchard est devenu de plus en plus convaincu que le Dr Friesen était la personne idéale pour le poste.

Le Dr Hawkins a mentionné que son séjour au CRM avait eu lieu pendant la présidence de Pierre Bois. Le Dr Bois, a-t-il dit, était « un homme charmant, un merveilleux collègue de travail ».

Commentant qu'il rencontre toujours les anciens membres, le Dr Hawkins les a qualifiés d'« anciens combattants aguerris ».

Avant de clore la séance de déjeuner, le Dr Roy a mentionné qu'Enriqueta Bond, dont la présentation visait à mettre l'auditoire au défi d'exploiter davantage les possibilités de la philanthropie, avait une annonce importante à faire.

Le Dr Bond a dit à l'auditoire que Burroughs Wellcome, « estime que les récipiendaires des subventions et des bourses de la société font partie de la famille », ajoutant que « les subventions accordées par la société sont la mesure de sa valeur ».

Le Burroughs Wellcome Fund a une mission, a-t-elle dit, à savoir promouvoir la science médicale en appuyant la recherche et l'enseignement. Le fonds s'intéresse particulièrement aux jeunes chercheurs. À cette fin, a dit le Dr Bond, elle était ravie d'annoncer une contribution de 1 million de dollars en vue de créer un partenariat avec le CRM aux fins de l'octroi de bourses de recherche à des étudiants.

Ces bourses sont importantes, a-t-elle expliqué, parce qu'elles permettent aux étudiants de découvrir le domaine de la recherche et les encouragent à envisager une carrière en recherche médicale. Pour répondre aux priorités canadiennes en matière de santé, a-t-elle ajouté, il faut former une main-d'œuvre scientifique et, particulièrement, des jeunes chercheurs.

En conclusion, le Dr Bond a exprimé l'espoir que le Burroughs Wellcome Fund deviendrait partie intégrante du travail d'IRSC.

Ottawa • le 23 mars 2000

Quarante ans d'excellence au service des Canadiens

Un mot du président

Le **Dr Michael Smith** s'est dit heureux et honoré de présider la séance de l'après-midi, intitulée « Quarante ans d'excellence au service des Canadiens ». Il a eu la chance énorme d'être appuyé par le CRM pendant près de 34 ans et il a connu tous les présidents du CRM honorés aujourd'hui, pour lesquels il a d'ailleurs infiniment de respect.

Tout le soutien accordé au CRM au fil des ans représente plusieurs millions de dollars fournis par les contribuables. Ce soutien ne doit donc pas être considéré comme un dû, mais comme le pourvoyeur d'une énorme responsabilité envers les Canadiens de viser l'excellence en recherche, de former des jeunes et de transmettre une tradition de chercheurs émérites. Le programme de cet après-midi est un banquet d'excellence en recherche, allant de l'évolution fondamentale aux études cliniques des maladies humaines, des préoccupations des particuliers en matière de santé aux épidémies mondiales, de l'ancien au nouveau, des molécules aux populations humaines et du Pacifique à l'Atlantique. En tant que Canadiens, nous avons le droit d'être fiers de nos réalisations au moment de la métamorphose du CRM en IRSC.

Les 14 conférenciers prévus au programme de l'après-midi étaient tous renommés et n'avaient pas besoin d'être présentés.

La génétique : de l'évolution au génome – Les aspects de l'évolution

Le **Dr Ford Doolittle** a dit que l'événement de la journée était une occasion de se pencher sur le passé et qu'il allait, par conséquent, retracer l'évolution de notre réflexion des 30 dernières années à propos de l'évolution de la vie au cours des trois milliards et demi d'années qui nous ont précédés. Le CRM a joué un rôle plus important dans l'évolution de notre réflexion qu'on ne pourrait le croire.

Le Dr Doolittle a présenté les grandes lignes de son exposé. Il parlerait de l'évolution de l'arbre de vie au fil de sa carrière et de l'influence profonde de la recherche, y compris la recherche subventionnée par le CRM, à cet égard. Il abattrait l'arbre en démontrant qu'un arbre ne constitue pas une représentation adéquate de l'histoire de la vie. Il présenterait certaines données de son laboratoire, puis tenterait d'expliquer la valeur des études portant sur « toutes ces notions abstraites ».

Le Dr Doolittle a présenté une série de diapositives démontrant que, depuis le début des années 70, nos connaissances ont augmenté et que l'arbre a progressivement évolué et ressemble désormais davantage à une toile. Au début, il était impossible de remettre en question l'opinion dominante à propos de l'arbre parce que les scientifiques commençaient seulement à se rendre compte que les données moléculaires séquentielles pouvaient servir à éprouver les hypothèses évolutionnistes fondamentales. Il a décrit l'évolution du savoir et les gens qui ont contribué à ces changements au fil des ans. Les progrès sont dus, en grande partie, aux travaux financés par le CRM.

Présentant les données provenant de son laboratoire, le Dr Doolittle a souligné le travail de Yan Boucher, un étudiant de deuxième cycle qui travaille avec lui depuis huit mois et a déjà rédigé plusieurs articles.

En 1999, nous avons constaté que l'histoire de la vie est mieux représentée par une toile que par un arbre. Nous devons donc repenser les paradigmes évolutifs. Nous ne devons pas abandonner la lutte, mais élaborer des modèles plus perfectionnés et reprendre nos travaux selon la tradition canadienne consacrée.

Certaines personnes semblent considérer la dissolution de l'arbre comme un échec, mais, en réalité, c'est une réussite phénoménale; c'est la science au sens le plus vrai du mot. Nous élaborons des hypothèses qui mènent à la cueillette de données. Nous recueillons des données qui appuient ou non les hypothèses. Nous formulons de nouvelles hypothèses et recueillons de nouvelles données. Aujourd'hui, nous avons réalisé certains progrès, mais nous ne comprenons qu'à moitié l'arbre de la vie. Nous devrions poursuivre nos travaux en tentant de comprendre le transfert latéral des gènes.

Le Dr Doolittle a prédit que dans trois ou quatre ans, des structures semblables à des filets, plutôt que des arbres, seront utilisées dans les textes médicaux pour illustrer l'histoire de la vie. La science fondamentale évolue. Il est faux qu'il existe certains faits fondamentaux et qu'il suffit de les apprendre et de les appliquer. En fait, à mesure que nous découvrons des faits de toutes sortes, nous nous rendons compte à quel point nos connaissances à propos de la structure fondamentale de la biologie étaient inadéquates et primitives.

La génétique : de l'évolution au génome – Comprendre les mutations

Le **Dr Charles Scriver** a tout d'abord remercié le CRM pour 40 bonnes années. Il a déclaré que le message du conférencier précédent était très clair : notre organisme se compose d'éléments sélectionnés par l'évolution pour leur fonctionnement optimal. Il a été dit que l'évolution donne tout son sens à la biologie, et le Dr Scriver ajoute que la biologie donne son sens à la médecine.

Le Dr Scriver a commencé par énoncer deux paradigmes :

- La transmission de l'information a lieu fidèlement de génération en génération et avec tolérance pour les variances qui entraînent des mutations.
- En utilisant l'information, la mutation modifie la biochimie et, par conséquent, le phénotype.

Depuis que William Ostler a élaboré l'ancien modèle médical axé sur la pathogénèse, les biologistes ont reconnu le rôle de l'expérience et de la mutation et, par conséquent, ils sont plus en mesure de comprendre la cause ou la vulnérabilité.

Au début du 20e siècle, le Dr Scriver et ses parents (tous deux médecins) ont compris qu'on pouvait avoir recours aux vaccins, à la nutrition et à la santé publique pour traiter les maladies graves. Cependant, la nature des maladies a évolué et l'individualité de son expression est devenue beaucoup plus évidente et complexe. Le médecin d'aujourd'hui demande : « Qui est le patient? » plutôt que « Quelle est la maladie? »

Le dépistage génétique occupe une place importante dans la société. Le dépistage a trois motifs :

- le dépistage et l'intervention médicale précoces;
- l'accès aux consultations génétiques à propos des options en matière de reproduction;
- l'énumération et la recherche.

Pour illustrer ces trois motifs, le Dr Scriver a présenté les faits suivants :

Tous les nouveaux-nés subissent un test de dépistage de la phénylcétonurie dans le but d'accélérer le traitement. Les résultats sont favorables, mais nous ne sommes pas prêts à affronter les conséquences de la survie des malades jusqu'à l'âge adulte et à l'expansion exponentielle des ressources de santé appropriées.

Les nouvelles technologies permettant d'élargir le répertoire des phénotypes observables chez le nouveau-né accroîtront le nombre de cas décelables dans de larges cohortes et le volume de demandes de tests de dépistage de la part des familles. Sommes-nous prêts? Le Dr Scriver a présenté une diapositive illustrant une diminution de 95 p. 100 de l'incidence de la maladie de Tay-Sachs dans une communauté.

L'épidémiologie génétique est un exemple du troisième motif. L'incidence de la déficience du récepteur LDL est élevée au Québec et la répartition des cas dans la population est mal connue. Un médecin averti au Québec peut cerner les personnes et les familles à risque et prescrire un traitement qui va modifier l'histoire naturelle.

Les trois modèles de dépistage génétique et les interventions par des programmes canadiens démontrent que la génétique peut donner lieu à des produits et à des programmes qui rendent services aux particuliers et diminuent les coûts connexes.

À mesure que le nombre de gènes analysés croît, le nombre de mutations enregistrées augmente; cet état de fait entraîne des dilemmes (p. ex. les nombreuses mutations du gène BRCA1). Le potentiel d'erreur dans l'application du savoir est énorme parce que nous ignorons encore comment utiliser les résultats efficacement. Il est évident, toutefois, que la communauté scientifique est consciente de ces dilemmes.

À l'instar de l'exercice de la médecine, les technologies médicales sont plus complexes de nos jours. L'amélioration de la santé est non seulement plus coûteuse, mais plus difficile. Les technologies fructueuses feront diminuer les coûts des maladies, mais là n'est pas la raison-d'être essentielle d'IRSC.

Enfin, le Dr Scriver a prononcé un plaidoyer en faveur du maintien de l'excellence dans le domaine de la génétique au Canada. Nous devons investir dans la science dès maintenant pour tirer parti de tous ses bienfaits plus tard. Aujourd'hui marque la fin d'une époque et le début de l'avenir.

La progression du cancer et la chimiothérapie

Le **Dr Victor Ling** a félicité le CRM à l'occasion de cet événement et a rappelé le rôle important qu'il a joué dans sa vie. Le CRM, a-t-il dit, n'est pas un établissement, mais un organisme composé de personnes renommées et respectées.

Le cancer est une maladie très compliquée qui consiste en 100 maladies différentes; c'est la première cause de décès au Canada. Nous savons maintenant que le cancer est une maladie progressive issue de mutations. Celles-ci se répartissent grosso modo en quatre catégories :

- oncogènes;
- gènes suppresseurs de tumeurs;
- gènes qui favorisent la progression de la maladie;
- gènes qui déterminent la réceptivité au traitement.

Un certain nombre de gènes ont été associés à des cancers précis, et les scientifiques canadiens ont grandement contribué à l'identification de ces gènes.

La mutation des cellules cancéreuses, visant à leur permettre de survivre plus facilement, de se multiplier plus rapidement, d'envahir l'organisme et de créer des métastases, peut être mise en parallèle avec notre connaissance du cancer, qui a progressé grâce à la technologie. Un des enjeux les plus difficiles consiste à faire passer l'information obtenue en laboratoire au milieu clinique, où l'on est appelé à évaluer l'utilité des connaissances. Ce passage exige souvent beaucoup de temps. À titre d'exemple, le Dr Ling a parlé des travaux menés à Toronto qui ont démontré que si le clone d'une cellule pouvait devenir multirésistant aux médicaments, le même phénomène pouvait se produire chez les malades. Ces travaux ont duré plus de 15 ans, mais les échantillons n'ont pas été recueillis sur 15 ans. En fait, il y a plus de 15 ans, une personne prévoyante a recueilli des échantillons et les a emmagasinés dans une banque de tumeurs au cas où quelqu'un pourrait un jour en dégager de l'information. Les actes présumés banals accomplis par les visionnaires peuvent parfois devenir importants.

Les spécialistes des sciences fondamentales éprouvent un énorme sentiment de satisfaction lorsque leurs travaux se traduisent par d'importantes applications cliniques. Le Dr Ling a présenté, à titre d'exemple, une diapositive illustrant l'appartenance des p-glycoprotéines à une grande famille de gènes appelée génome humain. Il a montré les transporteurs ABC et les protéines ATP- dépendantes sur la diapositive. Ces données représentent une quantité énorme de science biomédicale canadienne. Une des questions auxquelles on tente de répondre est la suivante : « Combien de transporteurs d'ABC y a-t-il dans le génome humain? » En ayant recours à la biologie évolutionniste, on peut prédire que l'être humain possède un nombre beaucoup plus élevé de p-glycoprotéines que celles qui ont été découvertes jusqu'à présent.

En terminant, le Dr Ling a réfléchi sur l'importance de son domaine pour le traitement du cancer. Enfin, il a remercié toutes les personnes qui travaillent dans le domaine du cancer et, particulièrement, le personnel de son laboratoire. Il a surtout rendu hommage aux organismes reconnus comme le CRM, l'Institut national du cancer du Canada et les National Institutes of Health de leur énorme contribution à la recherche biomédicale et à la recherche sur le cancer dans ce pays.

Les mécanismes génétiques et endocriniens en cause dans les cancers du sein et de la prostate

Le **Dr Jacques Simard** a tout d'abord remercié les organisateurs du symposium de l'avoir invité. Il est fier de travailler à cette époque où il y a suffisamment d'argent pour qu'un chercheur puisse faire carrière au Canada.

Au cours des 20 dernières années, le groupe du Dr Simard au CRM a examiné le stéroïde inactif DHEA. Les connaissances acquises à cet égard ont incité le groupe à se pencher plus longuement sur les mécanismes associés au processus endocrinien. Le groupe a compris qu'en vertu du mécanisme endocrinien, une hormone inactive est transformée dans la cellule, où elle agit. Il a conclu que, dans le cas du cancer de la prostate, il est essentiel non seulement d'empêcher la formation de l'androgène testiculaire mais également de bloquer l'action de l'androgène dans la cellule. L'utilité de cette approche est maintenant reconnue – elle prolonge la survie dans les cas de cancer de la prostate localisé ou au stade avancé.

Environ cinq à dix pour cent des cancers du sein, de l'ovaire et de la prostate sont liés à une prédisposition génétique héréditaire. Les scientifiques savent qu'il existe au moins deux principaux gènes de prédisposition au cancer du sein – BRCA1 et BRCA2 – qui augmentent également le risque de cancer de l'ovaire. Quant au cancer de la prostate, quatre emplacements ont été suggérés. Le Dr Simard a participé à la recherche menée au Canada sur les mutations de ces gènes.

Le Dr Simard a expliqué pourquoi certaines porteuses d'une mutation contractent un cancer du sein à 50 ans, alors que d'autres ne le contractent pas. Il a cité le risque élevé de cancer pour divers groupes d'âges de porteuses de ces gènes mutants. Le risque varie dans différentes populations et dans différents types de familles.

Le Dr Simard a créé un réseau pancanadien de cliniciens dans le cadre d'une étude visant à estimer avec précision la fréquence et la pénétration des mutations associées aux gènes BRCA1 et BRCA2 dans la population canadienne-française. Ces estimations sont requises pour assurer un passage efficace en milieu clinique. Des travaux sont en cours pour diminuer les frais de collecte de ces estimations à l'aide de puces à ADN. La diminution des coûts accroît l'accessibilité.

Il est important de se rendre compte qu'il faut agir maintenant, parce que certaines mesures simples permettraient de changer la vie des femmes porteuses des mutations. À titre d'exemple, une étude a démontré que les contraceptifs oraux diminuent le risque de cancer de l'ovaire. Un autre exemple : une ovariectomie diminue le risque de cancer du sein de moitié. Un autre secteur prometteur consiste en l'élaboration et l'utilisation du nouveau récepteur-modulateur sélectif des œstrogènes possédant des caractéristiques uniques – sur lequel le Dr Simard travaille depuis dix ans.

Le Dr Simard a remercié les cliniciens et les scientifiques qui travaillent dans son groupe au CRM. Ils espèrent tous qu'IRSC favorisera le travail interdisciplinaire et le passage des soins du gène à la clinique. Il est persuadé qu'avec Génome Canada, BRCA3 sera conquis.

Le traitement de la psychose : du laboratoire à la clinique

Le **Dr Philip Seeman** a dit au groupe que les troubles psychiatriques sont très répandus – un Canadien sur quatre ou un Canadien sur cinq en sera atteint pendant sa vie. Des dix principales invalidités à long terme examinées par l'UNESCO, cinq sont des troubles psychiatriques. La schizophrénie occasionne des frais directs de 2 milliards de dollars au Canada et, pourtant, la recherche psychiatrique est sous-financée par rapport à la recherche sur les autres maladies. Néanmoins, les chercheurs canadiens ont apporté des contributions de portée internationale, ayant, notamment, identifié les gènes responsables du trouble panique, de la dépression et de certains aspects de la personnalité.

Le Dr Seeman a mentionné un autre exemple des progrès réalisés au Canada dans le secteur de la psychiatrie, à savoir le Projet sur la psychose rendu possible par le CRM. Parlant d'un patient schizophrène des années 60, il a raconté que les changements survenus dans l'écriture de ce patient quelques jours après l'administration de médicaments antipsychotiques l'ont incité à consacrer entre dix et douze années de sa vie à la recherche du récepteur de la dopamine dans le cerveau. Il l'a enfin trouvé, lui donnant le nom de « récepteur antipsychotique »; on l'appelle aujourd'hui récepteur D2 de la dopamine. Ce récepteur a été cloné il y a environ dix ans; plusieurs autres récepteurs ont été clonés depuis lors.

Une étude a révélé que les idées délirantes et les hallucinations des patients disparaissent quand les deux tiers du récepteur sont bloqués. Si le blocage atteint 80 ou 90 p. 100, le patient est atteint de parkinsonisme. Cette règle est vraie pour tous les médicaments dont on a fait l'essai, sauf deux exceptions, notamment Clozapine. Les scientifiques respectent cette exception. Les malades apprécient Clozapine parce que les effets indésirables sont minimes : la transmission de la dopamine est bloquée pendant quelques heures seulement, ce qui leur permet de marcher, de parler, de se déplacer et de s'adonner aux activités qu'ils

aiment. La Clozapine cause cependant des problèmes (p. ex. leucopénie chez un pour cent des patients).

Une théorie veut qu'étant donné la faible concentration du récepteur D2, un autre récepteur doit être présent; on n'en a pas encore trouvé.

D'après les travaux de clonage présentement en cours, nous savons maintenant que pour soulager les hallucinations et les idées délirantes, il n'est pas nécessaire d'administrer les deux tiers des médicaments constamment et à long terme aux patients pour prévenir les rechutes. De nouveaux dosages et horaires posologiques sont en voie d'élaboration. Après un demi-siècle, nous commençons seulement à apprendre comment traiter cette terrible maladie à l'aide de médicaments. Les scientifiques qui se penchent sur les causes éventuelles de la schizophrénie ont découvert une densité élevée de récepteurs chez certains malades et une densité normale chez d'autres.

Le Dr Seeman a mentionné que sa participation au processus de subvention s'était accrue au fil des ans et il a remercié le CRM de bien vouloir financer ses recherches.

Pour terminer, il a résumé les résultats du Psychosis Project :

- Une cible pour les médicaments antipsychotiques a été découverte.
- Le traitement optimal des deux tiers des récepteurs a été trouvé.
- Nous disposons désormais de médicaments antipsychotiques sans effets secondaires.
- Nous savons exactement comment élaborer les molécules.

L'équation de l'autisme

Le **Dr Peter Szatmari** a déclaré qu'il était honoré de participer au Scientific Legacy Symposium, tout en admettant que le sujet qu'on lui avait assigné « Le cerveau et les troubles mentaux infantiles » lui avait fait peur. Cependant, se rappelant ces mots qu'on lui avait dit lors de son premier examen du CRM – « parlez simplement » – il avait décidé de parler de l'autisme et de s'en servir pour illustrer ses recherches en santé.

L'autisme, qui frappe les jeunes enfants, est une invalidité infantile très grave. Ce trouble du cerveau – un dérangement mystérieux des fonctions cérébrales – frappe au cœur de l'enfance et empêche l'enfant de jouer, de se faire des amis et de découvrir le monde.

Le Dr Szatmari a présenté une brève histoire — le profil d'un patient autiste — résumant les connaissances à propos de l'autisme dans les années 60 et 70. Qualifiant son trouble de « schizophrénie infantile », le dossier de ce patient recommandait un placement en établissement à l'Hôpital de l'Ontario, à Orillia. Dans ces années-là, le trouble était considéré comme rare, affectant environ quatre naissances sur 10 000. On croyait qu'il s'agissait d'un trouble psychotique lié au parentage, particulièrement de la mère, une condition incurable et intraitable. Soixante-dix pour cent des patients atteints d'autisme étaient placés en établissement.

La recherche, en particulier la recherche canadienne, a modifié nos connaissances à propos de l'autisme. Une étude épidémiologique menée par le Dr Susan Bryson a révélé que le taux de cas s'établit à un pour 1 000 naissances. On sait maintenant que ce trouble donne lieu à un éventail de manifestations cliniques. On sait également qu'il s'agit d'un trouble neurologique et de croissance dû à des facteurs génétiques et non pas au parentage. Des projets de démonstration mis en œuvre au Canada ont démontré que l'autisme est clairement traitable; par conséquent, les résultats pour les patients sont meilleurs. Néanmoins, il faut poursuivre les recherches.

Les nouvelles connaissances dans le domaine de l'autisme ont porté fruit. Elles ont soulagé le fardeau de la souffrance, de la stigmatisation et de la culpabilité. Un plus grand nombre de services sont offerts, notamment des groupes d'entraide pour les parents. Le diagnostic peut être posé lorsque l'enfant a quatre ans, en moyenne, et parfois plus tôt. La possibilité de meilleurs résultats mène à une plus grande appréciation de la diversité. On reconnaît désormais les talents des personnes autistes au lieu de se focaliser sur leur invalidité.

Le Dr Szatmari espère que la recherche menée par la prochaine génération de médecins et de scientifiques sera acceptée, car ses retombées ne peuvent être que bénéfiques. Il est encore difficile d'appliquer les connaissances au niveau des soins de premier recours. Jusqu'à présent, aucun gène susceptible de causer l'autisme n'a été identifié, mais les fonds accordés par le CRM devraient faciliter ce travail. De nouvelles données épidémiologiques sont requises et la mise en œuvre des résultats obtenus chez les adultes posera un défi.

Pour les personnes autistes, les perspectives sont meilleures qu'il y a dix ans. Les connaissances issues de la recherche sont connues des cliniciens et des parents. Cette tendance va se poursuivre grâce au financement d'IRSC.

Le Dr Szatmari a terminé sa présentation en racontant une autre histoire – celle d'un garçon autiste de neuf ans dont les créations artistiques ont été affichées dans le cadre du symposium. Ce garçon possède son propre site Web et vend ses créations artistiques, faisant don des sommes recueillies à la Société canadienne d'autisme. Sa vie est certes très différente de celle du sujet de la première histoire.

Les dysfonctions du système nerveux autonome et l'hypertension

Le **Dr Jacques de Champlain** a remercié le comité organisateur de l'avoir invité à prendre la parole, ajoutant que c'était un honneur pour lui de remercier le CRM d'avoir appuyé son programme de recherche pendant plus de 30 ans et la recherche sur le système cardio-vasculaire au fil des ans.

L'hypertension et les maladies du système cardio-vasculaire constituent un fardeau financier pour le Canada. On évalue à environ 20 milliards de dollars par an le coût des complications dues à l'hypertension et aux maladies cardio-vasculaires.

L'incidence de l'hypertension parmi les adultes canadiens atteint 22 p. 100. Parmi les personnes âgées de plus de 60 ans, elle s'établit à 50 p. 100. Les chiffres suivants ont de quoi nous laisser perplexes : seulement 16 p. 100 des hypertendus sont bien suivis sur le plan de la pression artérielle, 42 p. 100 ignorent qu'ils font de l'hypertension et 42 p. 100 ne sont pas traités adéquatement.

Il faut maîtriser la pression artérielle parce que l'hypertension cause plusieurs complications mortelles, notamment, insuffisance cardiaque, crise cardiaque et maladie coronarienne. Les maladies cardio-vasculaires sont responsables de 37 p. 100 des décès au Canada.

Pour s'attaquer à l'hypertension, on peut mieux la traiter et/ou tenter de découvrir les mécanismes responsables. Les Canadiens ont bien réussi dans le domaine de la recherche sur l'hypertension. Jacques Genest et Hans Selye ont été des pionniers et de nombreux Canadiens reçoivent un soutien financier du CRM.

Étudiant tout d'abord avec Jacques Genest, puis avec Julius Axelrod, le Dr de Champlain s'est consacré à la recherche sur le système nerveux autonome, responsable du contrôle de la circulation.

Il a présenté un aperçu des jalons qui ont marqué ses travaux au cours des ans. Au début, ses collègues et lui ont mené des études sur des animaux pour tenter de démontrer le lien entre le système nerveux autonome et l'hypertension. En ce qui concerne leurs travaux chez les humains, les nouvelles techniques apparues dans les années 70 les ont portés à croire que le système autonome pouvait contribuer au maintien de la pression artérielle dans les cas d'hypertension artérielle essentielle. Plusieurs laboratoires ont confirmé que l'hypertension est associée à de nombreux dysfonctionnements et anomalies.

L'hypertension artérielle essentielle est associée à une variété de dysfonctionnements autonomiques que le Dr de Champlain a expliqués à l'aide d'une diapositive. Ces complications ont permis aux scientifiques de comprendre certains mécanismes qui sous-tendent les dysfonctionnements associés à l'hypertension. Le Dr de Champlain a ensuite décrit certains de ces mécanismes.

Il est également intéressant de constater que le système autonome pourrait interagir avec d'autres systèmes, notamment, le système rénine-angiotensine.

En conclusion, le Dr de Champlain a rendu hommage au CRM et à ses directeurs qui, au fil des ans, ont appuyé et assuré la survie de la recherche universitaire au Canada. Il a mentionné que l'investissement porte ses fruits car il a mené à la création de nouveaux laboratoires de biotechnologie et a attiré les laboratoires de recherche de sociétés pharmaceutiques multinationales. Les concepteurs seront toujours nourris par la créativité des découvreurs; ces deux types de chercheurs devraient être protégés à l'avenir. Le nouvel institut devrait poursuivre la tradition et la philosophie du CRM et, pour ce, protéger les spécialistes de la recherche fondamentale en tant que source d'innovation.

Une approche multidimensionnelle pour contrer l'épidémie de maladies cardiovasculaires

Le Dr **Salim Yusuf** s'est dit ravi d'appartenir à la famille de scientifiques canadiens qui célèbrent leurs valeurs collectives. Les valeurs ne sont pas une devise démodée — elles sont aussi importantes que les battements de notre cœur — et elles ont mené à l'élargissement de notre horizon et à la transformation du CRM en IRSC.

On reconnaît de plus en plus que la biologie ne peut, par elle-même, nous permettre de réaliser le potentiel des découvertes humaines. Elle doit être profondément ancrée dans le milieu dans lequel nous vivons.

Le Dr Yusuf a tout d'abord présenté une diapositive illustrant la mortalité globale due aux affections vasculaires. La majorité des décès surviennent dans les régions moins développées du monde. L'on prédit que les taux vont augmenter jusqu'à ce que, d'ici à 2020, 80 p. 100 des affections vasculaires surviendront dans les pays en développement. Le Dr Yusuf a affirmé qu'il avait l'intention d'examiner le lien entre ce genre de maladie et l'ethnie.

Le Canada fournit un merveilleux terrain d'étude pour l'impact des variations ethniques et de la maladie. Dans le cadre de la première étude, on a examiné 2,3 millions de décès sur une période de 16 ans. On a découvert que les personnes d'origine sud-asiatique avaient le taux le plus élevé de maladie du coeur. Les personnes d'origine européenne arrivaient au second rang, tandis que les personnes d'origine chinoise avaient le taux le moins élevé de maladie du coeur. Le Canada se classe en avant-dernière place sur le plan des accidents vasculaires cérébraux, tandis la Chine se classe parmi les premiers. Et pourtant, après 18 ans d'immigration, les taux changent radicalement.

Une autre étude subventionnée par le CRM, intitulée SHARE — Study of Health Assessment and Risks in Ethnic Groups – examine l'influence des

facteurs environnementaux et des ethniques sur le développement du phénotype. Un résultat important : bien que les personnes d'origine sud-asiatique aient un taux de maladie cardiaque plus élevé que les personnes d'ascendance européenne, elles sont moins frappées par l'artériosclérose.

Une autre étude subventionnée par le CRM a démontré que le taux de maladie cardiaque parmi les Autochtones du Canada est élevé et augmente rapidement. La population manifeste également des taux élevés d'hypertension, de cholestérolémie, de tabagisme, de diabète et d'obésité. Aucune manipulation génétique ne modifiera les effets de l'environnement dans ce cas.

Une autre étude subventionnée par le CRM et la Fondation des maladies du cœur du Canada, et parrainée par l'Organisation mondiale de la Santé, examinera les liens entre les facteurs de risque, les gènes et l'environnement dans le cadre d'une analyse des maladies cardio-vasculaires portant sur 25 000 sujets dans 55 pays. Les associations entre les facteurs de risque et les résultats pourraient être causales ou non.

Pour tester ces hypothèses, une étude portant sur 9 500 personnes, appelée l'étude HOPE, a été menée dans 19 pays et 270 centres y ont participé. Les résultats de l'étude ont été publiés récemment.

Le Dr Yusuf a affiché une autre diapositive illustrant une hypothèse évaluée dans le cadre de l'étude HOPE, à savoir que la vitamine E prévient les maladies cardio-vasculaires. Malheureusement, l'étude n'a pas démontré que la prise quotidienne de 400 unités internationales de vitamine E avait plus d'impact que la prise d'un placebo. Les études de ce genre, cependant, démontrent qu'un vaste éventail d'études sont requises pour comprendre pourquoi un certain facteur fait partie d'un enchaînement causal.

La philosophie traditionnelle veut qu'il n'y ait qu'une science fondamentale. Cela est incorrect. Nous pensons souvent que seules les molécules et les éprouvettes mènent aux découvertes fondamentales, qui mènent à la recherche clinique puis aux applications aux populations. Le Dr Yusuf a déclaré que la situation est beaucoup plus compliquée, et qu'il y a au moins trois sciences fondamentales : la recherche démographique, la recherche clinique et la recherche expérimentale. Elles peuvent s'informer mutuellement.

L'incidence de la biologie du développement sur la santé humaine

Le **Dr Janet Rossant**, du Samuel Lunenfeld Research Institute, a mentionné qu'une question toute simple préoccupe les biologistes du développement depuis de nombreuses années, à savoir comment un organisme complet découle d'un seul œuf. Elle a affirmé que la réponse est liée à l'action coordonnée des gènes qui fabriquent le sang, les os et les différentes parties des cellules du corps humain.

« Le développement qui se produit dans ces gènes règle également l'information relative aux modèles – non seulement la fabrication des cellules cardiaques, mais la façon dont les parties sont agencées dans le bon ordre et au bon endroit pour générer l'organisme approprié », a-t-elle expliqué. « Au cours des 15 dernières années, nous nous sommes rendu compte que le processus de modulation génétique est maintenu au cours de l'évolution et qu'il est possible de comprendre les processus fondamentaux du développement en étudiant de nombreux organismes différents. »

Une comparaison de mouches à fruits normales et mutantes, à titre d'exemple, illustre des anomalies du développement cellulaire. Les anomalies développementales évidentes, notamment une mouche avec une paire de jambes excédentaires, sont étroitement liées à l'ordre selon lequel les gènes sont exprimés le long du chromosome. Le Dr Rossant a insisté sur le fait que les études génétiques portant sur d'autres organismes, notamment les mouches à fruits et les souris, peuvent dégager d'importants renseignements à propos du développement humain.

Les généticiens canadiens ont procédé au clonage d'un nombre de maladies humaines et ils ont également étudié les mutations qui sous-tendent diverses maladies chez la souris, a expliqué le Dr Rossant. En fin de compte, les chercheurs ont identifié un nombre de mutations humaines et animales qui partagent des causes génétiques et des phénotypes communs. La conclusion évidente, a-t-elle déclaré, est que « l'étude

du développement de nombreux organismes expérimentaux, des mouches à fruits aux vers de terre aux souris, peut contribuer à élucider les anomalies humaines ».

La prochaine question porte sur la *façon* dont les anomalies génétiques surviennent. Les généticiens ont consacré beaucoup de temps à l'étude de la formation des tissus et des organes, a dit le Dr Rossant, « et notre compréhension de ces processus commence à dégager un potentiel énorme en tant que démarche thérapeutique éventuelle » pour le parkinsonisme, le diabète et autres maladies. Le dénominateur commun est l'usage éventuel des cellules souches comme outil puissant de régénération des tissus dans l'organisme.

Une cellule souche a le pouvoir de se diviser indéfiniment et de créer un nombre infini de copies d'elle-même, générant des types de cellules spécialisées, a expliqué le Dr Rossant. En identifiant ce type de cellule dans un organe, les chercheurs pourraient être en mesure d'élaborer une « masse commune de cellules génératrices ». On a identifié des cellules souches restreintes dans un nombre de tissus différents, notamment, le sang, la peau et, récemment, le foie et la rétine. À l'horizon, il y a des preuves que les cellules souches sont en mesure de régénérer les vaisseaux sanguins et le système nerveux, ce qui laisse entrevoir des possibilités intéressantes en matière d'« inventions typiquement canadiennes ».

Les données les plus récentes font état d'une éventuelle différentiation croisée, indiquant que les cellules souches « pourraient ne pas être vraiment restreintes », a dit le Dr Rossant. Ainsi, les chercheurs travaillant sur des animaux ont démontré qu'il est possible d'utiliser les cellules souches nerveuses comme cellules souches pour les cellules sanguines ou les cellules de la moelle épinière comme cellules souches pour divers types de cellules. C'est une découverte des plus excitantes.

Le Dr Rossant a présenté une diapositive montrant des colonies cellulaires croissant à l'aide d'une culture et, par l'entremise de la différentiation cellulaire, formant une variété de lignées cellulaires très précises. La question primordiale pour les chercheurs est la suivante : Comment manipuler cette différentiation? La réponse passionnante est que les cellules souches réintègrent l'amas cellulaire interne lorsqu'elles sont réinjectées dans l'embryon. Les chercheurs ont été en mesure d'élaborer des chimères, organismes qui permettent à des « cellules souches

embryonnaires » cultivées de se répartir dans l'organisme d'un fœtus de souris en développement. Il y a quelques années, le Dr Rossant et un collègue ont démontré qu'il était possible de générer des souris provenant entièrement de cellules cultivées à l'aide de cultures.

Il reste à savoir si ce potentiel peut servir à l'élaboration de régimes thérapeutiques pour les humains. En cultivant des blastocytes humains, deux équipes de chercheurs ont pu isoler des échantillons qui ressemblent énormément aux cellules souches embryonnaires de la souris. Bien que cette réalité soit encore lointaine, et les questions de rejet des tissus devront être réglées, il semble probable que ces « cybercellules » humaines pourront être différentiées pour former des types de cellules particulières.

En fin de compte, la technologie qui a mené à la création de Dolly, le mouton transgénique, pourrait permettre la génération de « cybercellules » appropriées à des génotypes individuels. Le Dr Rossant a déclaré que cette possibilité aurait des retombées énormes pour la santé humaine au cours de la prochaine décennie, bien qu'elle engendre un « ensemble de questions déontologiques intéressantes et très complexes » liées à la recherche sur les embryons humains et à la manipulation des embryons.

La biologie du développement et la santé : l'importance de comprendre les anomalies congénitales

Le **Dr Judith Hall**, chef du service de pédiatrie au Children's Hospital de la Colombie-Britannique, a parlé des aspects cliniques de la biologie du développement et de la génétique au regard de la pédiatrie et de la santé infantile. Elle a qualifié la communication entre les laboratoires, les spécialistes de la recherche fondamentale et les fournisseurs de soins de santé en milieu clinique de « catalyseur magique qui rehausse tout ce que nous faisons », ajoutant que les cliniques sont des endroits où les praticiens et les chercheurs peuvent « observer, apprendre et partager de l'information et des questions avec les personnes affectées et leur famille ».

Les généticiens, a dit le Dr Hall, savent depuis longtemps que « l'éclaircissement d'un processus normal pourrait découler d'un cas inhabituel unique et d'un médecin alerte, curieux ». Ce savoir est renforcé par une « véritable révolution dans la façon d'aborder l'embryologie survenue au cours des dernières décennies », à laquelle le CRM a grandement contribué. Lors de recherches portant sur de nombreuses espèces animales, les malformations congénitales ont « indiqué la voie par leur absence », permettant aux scientifiques d'identifier les gènes responsables de processus de développement précis.

Le Dr Hall a noté que les anomalies congénitales représentent essentiellement une incapacité à achever un processus de développement. Aujourd'hui, l'on sait qu'elles sont causées par des facteurs métaboliques ou biochimiques qui mènent en fin de compte à une déficience structurelle.

Le CRM a le droit d'être fier d'avoir appuyé une révolution du domaine de la biologie de la reproduction humaine et du diagnostic prénatal qui a mené à un « éventail remarquable de défis et de nouvelles connaissances ». Partout au Canada, une série d'études prénatales concertées subventionnées par le CRM « ont établi les critères relatifs à la collaboration et à

la cueillette par les réseaux d'un nombre suffisant de cas pour dégager des résultats significatifs ».

En général, il y a eu une diminution remarquable de la mortalité infantile au cours du dernier siècle – celle-ci est passée de 70 décès pour mille au début des années 1900 à sept pour mille à l'aube du 21e siècle. Cet accomplissement pourrait contribuer à résoudre la crise démographique mondiale, puisque l'on sait « que lorsqu'un pays est en mesure de freiner la mortalité infantile, les gens cessent d'avoir de nombreux enfants. Cette tendance survient en moins d'une génération – en dix ans ou moins, on constate une diminution marquée du taux des naissances ».

La diminution du taux de mortalité infantile engendre un autre résultat : on s'occupe davantage des enfants atteints d'anomalies congénitales majeures, suffisamment pour changer la vie des particuliers. Elle a mentionné que le Canada a grandement contribué à l'élaboration de nouveaux traitements pour les enfants qui sont atteints de malformations congénitales graves. La proportion d'enfants atteints d'anomalies congénitales majeures augmente de 2 ou 3 p. 100 à la naissance à 5-7 p. 100 à l'âge de deux ans et à 7-10 p. 100 chez les enfants d'âge scolaire. On peut affirmer en toute prudence que 5 p. 100 des enfants – soit un enfant sur 20 – sont atteints d'une anomalie grave à la naissance », a dit le Dr Hall.

Abordant le domaine de la santé fœtale et maternelle, le Dr Hall a insisté sur l'importance de la nutrition pour le développement du fœtus. Une étude a dégagé un lien entre la petite taille du fœtus par rapport à l'âge gestationnel et l'incidence précoce de maladie cardiaque, de diabète et d'hypertension, démontrant que « la vie fœtale prépare l'individu en vue de la vie extra-utérine ». Se basant sur cette hypothèse controversée, les chercheurs examinent présentement les effets à long terme de la famine fœtale, de la malnutrition et des problèmes environnementaux, ainsi que des déficiences vasculaires placentaires, sur les maladies à l'âge adulte.

Le CRM a également participé à des études qui démontrent l'apport important de l'acide folique à la prévention d'une grande variété de troubles de la santé dans tous les groupes d'âge. Jusqu'à 50 p. 100 des malformations congénitales de la moelle épinière pourraient être prévenues par un apport adéquat d'acide folique avant la grossesse et au cours des premiers stades du développement de l'embryon. Le Dr Hall a mentionné que des chercheurs canadiens ont contribué à la découverte

du lien entre l'acide folique et la prévention des troubles survenant à l'âge adulte, notamment les maladies cardiaques et le cancer.

Cette découverte signifie qu'un apport suffisant d'acide folique représente une « possibilité énorme sur le plan de la santé publique » mise en lumière grâce à des recherches concertées dans les domaines de la recherche fondamentale, de la recherche clinique et de la démographie. « Il y a 100 000 ans, au cours de notre évolution, nous vivions dans des champs et des jungles et mangions 14 ou 15 portions de fruits et de légumes frais par jour », a dit le Dr Hall. « Les végétariens les plus convaincus ne peuvent s'alimenter de cette façon aujourd'hui et, pourtant, c'est ce à quoi l'évolution a préparé nos corps. »

Elle a souligné l'importance du rôle que le nouvel IRSC va jouer – en transformant la recherche en santé et en favorisant « l'intégration et la connexité » parmi les spécialistes de la recherche fondamentale, de la recherche clinique et de la recherche sur les services de santé. « Le régime public d'assurance-maladie du Canada nous permet de reconnaître et de surveiller les composantes à long terme de la santé, ainsi que les résultats à long terme des thérapies ou de la négligence », a-t-elle mentionné. « Il est particulièrement important d'intégrer les enfants à la recherche, étant donné qu'il a été démontré qu'un investissement dans la prévention a des retombées remarquables pour les résultats à long terme. »

Le contrôle génétique de la résistance naturelle aux infections

Le **Dr Philippe Gros** du département de biochimie de l'Université McGill, a décrit ses travaux de recherche sur une démarche génétique visant à identifier les gènes et les protéines qui affectent la vulnérabilité aux maladies infectieuses. Il a expliqué que la « recrudescence énorme » des maladies infectieuses au cours des dix à quinze dernières années, due principalement à l'émergence répandue d'une résistance aux antibiotiques, incite les chercheurs à trouver de nouvelles cibles d'interventions thérapeutiques pour lutter contre ces maladies.

Grâce au soutien du CRM, dont il bénéficie depuis 15 ans, le laboratoire du Dr Gros se sert de modèles animaux pour déterminer les fondements génétiques de la vulnérabilité à un nombre de maladies infectieuses graves, notamment, la malaria, la typhoïde, la tuberculose et la maladie des légionnaires. Son exposé portera sur le rôle des facteurs génétiques dans la détermination de la vulnérabilité au mycobactérium, l'agent infectieux responsable de la tuberculose.

Pour replacer cette recherche dans son contexte, il a mentionné qu'environ un tiers de la population du globe a été infectée par la tuberculose ou en contact avec cette maladie. Selon des données récentes, la tuberculose engendre quelque dix millions de nouveaux cas et deux ou trois millions de décès.

Bien que les fondements génétiques de la vulnérabilité soient difficiles à étudier chez les humains, le Dr Gros a déclaré que bon nombre de modèles animaux ont permis de s'attaquer à ce problème particulier. Au début des années 60, déjà, un chercheur pouvait élaborer deux souches de lapins – une manifestant une vulnérabilité élevée à de faibles doses de bactéries projetées par aérosol, l'autre manifestant un niveau de résistance élevé. Mais comme les lapins n'évoluent pas suffisamment rapidement pour permettre une analyse génétique efficace, « nous nous

sommes tournés vers notre amie et collaboratrice de longue date, la souris de laboratoire, pour étudier ce problème ».

La disponibilité d'une « communauté très solide » ayant de nombreuses populations bien définies permet aux chercheurs d'analyser des caractéristiques précises chez des souches pures ou mutantes ou, même, de modifier la lignée germinale pour tenter de découvrir des gènes susceptibles de contrôler l'expression d'un phénotype particulier. En identifiant les souches qui permettent ou contrôle la réplication du mycobactérium, puis en effectuant un croisement, les chercheurs ont démontré que l'infection pouvait être maîtrisée par le biais d'un seul locus sur les chromosomes murins – connu sous le nom de BCG, ITY ou LSH – qui a été cartographié il y a de nombreuses années par divers chercheurs. Non seulement ce locus unique a une incidence sur la vulnérabilité à diverses infections à mycobactérium, a dit le Dr Gros, mais il confère une résistance aux autres micro-organismes, notamment à la Salmonella, en interagissant avec les macrophages tissulaires mûrs.

En se basant sur ces résultats, des chercheurs ont cloné et distribué une protéine NRAMP (Natural Resistance Associated Macrophage Protein) pour tenter de déterminer si la même dynamique peut être observée dans des tissus humains. Une étude a découvert une association entre le polymorphisme de la protéine NRAMP1 et la vulnérabilité à la tuberculose dans une population d'Afrique occidentale, tandis qu'une autre équipe de chercheurs, travaillant à l'Hôpital général de Montréal, a associé des anomalies de la protéine NRAMP à une vulnérabilité à la lèpre en Asie du Sud-Est.

La prochaine étape consistait à confirmer la pertinence du gène visé en tant que cible pour l'intervention thérapeutique. Des études exhaustives ont révélé que la protéine NRAMP est, en réalité, composée d'une famille de protéines bien définies et très bien préservées qui était « conservée des bactéries aux humains ». Dans les mammifères, le Dr Gros et son équipe de collaborateurs ont identifié un gène NRAMP2 « indifféremment exprimé », identique à 80 p. 100 dans toutes les espèces, concluant en fin de compte qu'il était étroitement lié au système d'absorption du fer de l'organisme.

De la ferme aux multinationales pharmaceutiques : la mise au point d'un traitement antiviral pour l'hépatite B

Le Dr **Lorne Tyrrell**, doyen de la faculté de médecine et d'art dentaire de l'Université de l'Alberta, a fait remarquer que l'hépatite B est un problème grave à l'échelle mondiale, et qu'entre 300 et 350 millions de personnes sont porteuses de la maladie – soit environ cinq pour cent de la population du globe.

L'Organisation mondiale de la Santé a identifié l'hépatite B comme étant la neuvième cause de décès. Elle entraîne chaque jour entre 1 500 et 3 000 décès dus à un carcinome hépatocellulaire et entre 3 000 et 5 000 décès dus à une cirrhose.

Après l'introduction du vaccin contre l'hépatite B au Canada en 1980, l'incidence de la maladie a continué d'augmenter. « S'il s'était agi d'un vaccin antipoliomyélitique ou d'un vaccin antirougeoleux, il n'y aurait pas eu de nouveaux cas de maladie », a dit le Dr Tyrrell . Or, une étude menée 15 ans plus tard a démontré que de nouvelles infections survenaient parmi de jeunes adultes, et « qu'elles se manifestaient à l'âge de 15 ans, au moment où les jeunes avaient leurs premières relations sexuelles ou commençaient à consommer des drogues illicites ». Il a précisé que ce résultat démontrait la nécessité d'entreprendre un programme de vaccination universel – nécessité qui eût peut-être été reconnue beaucoup plus tôt aux termes de l'organisation de la recherche proposée et du mandat élargi d'IRSC.

L'hépatite B appartient à une famille de virus qui infectent également les marmottes communes, les écureuils terrestres et les canards. Le Dr Tyrrell a expliqué que les études animales ont dégagé des connaissances utiles à propos de la maladie et de son traitement.

Les recherches menées en 1986 par le Dr Tyrrell et ses collègues ont révélé que de faibles concentrations de didéoxyguanosine (DDG) avaient un effet rapide et inhibiteur puissant sur la réplication virale, qui se manifestait par une réduction de la charge virale quelques heures seulement après le début du traitement. Se basant sur ces premiers résultats, et grâce au financement du Conseil de recherches médicales du Canada et à l'appui de l'Alberta Heritage Foundation for Medical Research, l'équipe

de recherche a créé sa propre colonie de canards pour étudier le mécanisme de l'activité antivirale de la DDG et d'autres agents antiviraux. L'hypothèse de travail était la suivante : la DDG se fixe de façon irréversible à la protéine qui engage la réplication de l'ADN viral. Cette hypothèse a été démontrée. Le modèle explique comment l'inhibition très sélective de la réplication de l'ADN viral se produit sans affecter la réplication de l'ADN dans la cellule.

Dans le cadre d'études subséquentes menées conjointement avec Glaxo Canada, le Dr Tyrrell et ses collègues ont examiné un nombre de composés et ont découvert que 3TC, un des premiers traitements anti-VIH, inhibait très efficacement l'hépatite B. Dans une étude de suivi chez des chimpanzés, des doses aussi faibles que 0,1 mg/kg de poids corporel ont eu un « effet marqué sur la réplication de l'ADN viral ».

Ce résultat a mené à des essais cliniques au Canada, aux États-Unis et en Europe, qui ont démontré que des doses orales de 100, 300 et 600 milligrammes par jour inhibaient la réplication virale par plus de trois log. Même les faibles doses « inhibaient entièrement le virus et diminuaient rapidement la teneur d'ADN viral sérique ». Des essais cliniques menés plus tard ont fait état d'améliorations importantes parmi les patients atteints d'une maladie du foie au stade ultime qui attendent une greffe. En se basant sur les travaux amorcés dans le laboratoire du Dr Tyrrell, on administre 3TC aux récipiendaires d'une greffe du foie avant et après la transplantation pour prévenir l'infection du foie greffé et le développement subséquent d'une forme plus agressive d'hépatite. Avant l'introduction de ce traitement au 3TC, le taux de survie des personnes greffées s'établissait à moins de 50 p. 100 après deux ans. En outre, avant le recours à 3TC, un nombre d'établissements qui effectuaient des greffes de foie avaient interrompu les transplantations chez les patients VHB-ADN positifs. Aujourd'hui, ces patients peuvent recevoir une greffe. Le premier patient qui a reçu 3TC avant et après une transplantation a été traité à l'Université de l'Alberta; il vient de célébrer sa sixième année sans infection par le virus de l'hépatite B depuis l'intervention.

« Il s'agit d'un antiviral efficace contre l'hépatite B », a conclu le Dr Tyrrell. « Les effets indésirables sont minimes et le coût est intéressant. » Cependant, il a précisé qu'une résistance médicamenteuse survient fréquemment lorsqu'une monothérapie est utilisée dans le cadre d'une maladie chronique et que les mutants qui résistent au 3TC sont fréquents. À l'avenir, a-t-il déclaré, le médicament va probablement être utilisé dans le cadre de polythérapies visant à minimiser le risque de résistance aux antimicrobiens. Aux dernières nouvelles, l'équipe de l'Université de l'Alberta participait à l'élaboration d'un modèle murin pour l'hépatite C et elle espère que le nouveau modèle animal dégagera des résultats tout aussi intéressants dans le traitement de l'hépatite C.

La recherche sur les services de santé et les déterminants de la santé

Le Dr **David Naylor** de l'Université de Toronto a insisté sur « la continuité et la complémentarité » des nouvelles disciplines qui ont été intégrées au CRM et joueront un rôle important au sein d'IRSC.

« L'application des constatations et des idées acquises en laboratoire à la pratique médicale nous a appris des leçons d'expérience au fil des décennies », a-t-il déclaré. En dépit de l'importance des aspects physiologiques pour la compréhension de la pathobiologie humaine, a-t-il précisé, les inférences découlant des recherches sur les humains restent très limitées. « Le traitement des questions qui importent aux patients et aux populations devra tenir compte du mécanisme de substitution, selon lequel tous les paramètres physiologiques s'améliorent tandis que les patients ou les populations ne s'améliorent pas. »

L'épidémiologie clinique et la recherche sur les services de santé est un domaine nouveau, a dit le Dr Naylor, fondé sur une science solide, excellente qui se fie à des essais randomisés. Reconnaissant que le CRM est un « partisan constant » des essais cliniques, il a exprimé l'espoir que la « vision et l'énergie » qui sous-tendent IRSC contribueraient de nouvelles ressources à ce domaine de recherche.

« Les études rigoureuses, axées sur des résultats, dégagent des données sur l'efficacité des nouvelles et anciennes technologies », a-t-il déclaré. « Elles nous révèlent les bénéfices nets éventuels de ces interventions pour les patients ». Le défi consiste à mettre en œuvre ces données dans la pratique quotidienne, de manière à conserver l'efficacité et l'efficience démontrées par les chercheurs dans leurs laboratoires. La recherche en services de santé peut jouer un rôle important à cet égard. « Je crois fermement qu'en s'engageant à résoudre les problèmes endémiques du système de santé canadien, les dirigeants du CRM ont acquis une certaine crédibilité auprès des législateurs – crédibilité qui s'est avérée très

importante au cours des deux dernières années alors qu'ils ont exposé leur point de vue à propos d'IRSC. »

Selon le Dr Naylor, en dépit des efforts déployés par les chercheurs en vue d'éliminer les variables confusionnelles de leur recherche, les études appuyées par le CRM dans ce nouveau domaine de recherche ont démontré que « dans le secteur de la prestation des soins de santé, la variation non fondée est la règle. Les niveaux de service, les dépenses de santé et les résultats des diverses procédures et maladies varient sensiblement, que les comparaisons mettent en cause des hôpitaux ou des régions géographiques ». Une étude a dégagé d'énormes différences dans les stratégies et les coûts associés au traitement des infarctus aigus du myocarde parmi les aînés en Ontario et aux États-Unis, mais pratiquement aucune disparité dans les taux de mortalité. Cependant, les résultats ont fait état d'une qualité de vie légèrement supérieure parmi les survivants de crises cardiaques qui ont reçu des soins plus agressifs et coûteux aux États-Unis.

« Voici, en bref, le dilemme auquel sont confrontés tous les systèmes de santé, y compris le nôtre », a-t-il dit, ajoutant que la « triade impossible » qualité, accessibilité et abordabilité sera résolue uniquement grâce à un investissement continu dans la recherche fondamentale. « Nous ne devons jamais oublier que les soins offerts aux patients sont l'expression ultime de nos meilleurs travaux scientifiques », ni que la médecine est « en fin de compte, une science sociale. »

Étant donné les 50,5 millions de décès à l'échelle mondiale, le Dr Naylor a proposé que « notre science est très mal préparée » pour traiter les interactions des facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux et sociaux liés aux maladies. « Nous pourrions fort bien découvrir que certaines structures de la morbidité ne peuvent être comprises qu'à la lumière du cadre intégratif et multidisciplinaire qui a sous-tendu la création d'IRSC ». Pour illustrer ses propos, il a cité les résultats de recherches indiquant que le statut socio-économique est un déterminant plus important de la survie à la suite d'une crise cardiaque que les traitements coûteux – en dépit du régime de santé universel du Canada.

« Je crois que nous ne comprendrons ce genre de résultat que grâce aux efforts concertés des chercheurs en services de santé, des épidémiologues généticiens, des physiologues cardiovasculaires, des spécialistes en

services sociaux et des spécialistes des neurosciences », a-t-il déclaré. « Notre incapacité continue de traiter efficacement et définitivement de nombreuses maladies démontre clairement la nécessité de poursuivre des recherches biomédicales fondamentales et d'accroître la collaboration entre les disciplines. »

En fin de compte, a-t-il conclu, la science médicale « doit mener à la découverte de stratégies de prévention axées sur les gènes et sur l'information génétique en matière de promotion de la santé », et les diverses formes de recherche en « génomique appliquée » exigeront un soutien « entier » de la part d'IRSC. « Toutefois, pour chacun de ces domaines, nous devrons analyser l'application des données, mener des recherches axées sur les résultats basés sur les patients, l'analyse économique et les services de santé, et étudier un éventail de questions déontologiques, légales et sociales intéressantes et complexes. »

Santé de la population : le résultat final

Le **Dr Heather Bryant** du Alberta Cancer Registry a parlé de l'importance de la recherche de suivi, insistant sur le fait que la santé de la population n'est pas « seulement un ensemble de méthodologies de recherche, mais l'objectif ».

De nombreuses personnes estiment qu'il faut se pencher sur la santé de la population par souci d'altruisme, a déclaré le Dr Bryant, mais en tant que chercheurs nous « devrions nous rappeler qu'il y a également un élément d'intérêt personnel parce que nous faisons partie de la population. Nous ne sommes pas soustraits aux types de problèmes auxquels sont confrontés les membres de la population et nous et nos familles sommes susceptibles de bénéficier de notre propre recherche ». Citant les taux de cancer qui augmentent rapidement dans sa propre province, elle a ajouté que les Canadiens ont de la chance de bénéficier d'un système de santé « plutôt compatissant ». Les registres de cancéreux ont été établis dans les années 40 et 50 pour aider le gouvernement à planifier et à défrayer les services de radiothérapie, afin que les familles confrontées aux effets débilitants du traitement ne soient pas confrontées à la pauvreté. Ces registres offrent un avantage indirect, à savoir la possibilité de mesurer l'incidence du cancer et la mortalité connexe; ils représentent « l'équivalent d'un excellent laboratoire de recherche » pour de nombreux chercheurs canadiens.

Le Dr Bryant a expliqué les différentes formes de surveillance, de la simple cueillette de données à l'analyse plus complexe, décrivant certaines des difficultés inhérentes à l'élaboration d'outils de cueillette de données valables qui tiennent compte aussi bien des préjugés des répondants que des facteurs socio-économiques. Une fois les données en main, l'interprétation est le prochain enjeu. Ainsi, un ensemble de données a démontré un lien éventuel entre les taux de dépistage par mammographie et le niveau d'instruction, mais il a pu ne pas tenir compte entièrement des problèmes d'accessibilité.

« Nous ne comprenons pas les causes profondes », a-t-elle mentionné. « Mais la constatation qu'un statut socio-économique moins élevé est associé à une mauvaise santé est ni la confirmation d'une variable confusionnelle pour nos données, ni une réponse à une question de recherche. C'est une question en soi, quelque chose que nous devons expliquer. » Elle a cité un nombre de défis associés au dégagement de conclusions utiles des données. Ainsi, bien que les chercheurs croient depuis longtemps que la nutrition est responsable de 20 à 30 p. 100 des cancers, les résultats d'un essai randomisé portant sur des suppléments de bêta-carotène étaient à *l'opposé* des résultats attendus. « Nous avons des preuves à l'appui que ce sont les fruits et les légumes absorbés par ces gens qui les ont probablement protégés, a-t-elle dit, mais ce n'était probablement pas ce produit chimique particulier qui les a protégés, du moins de lui-même. »

Parallèlement, avant de conclure hâtivement que le lycopène prévient le cancer de la prostate, « nous devons mieux comprendre la complexité de la nutrition et des mécanismes y afférents ». Elle a cité un nombre d'études courantes qui se penchent sur les questions d'exposition nutritionnelle et ambiante, et ce, avec le soutien du CRM.

En plus de clarifier des questions scientifiques précises, a poursuivi le Dr Bryant, ces projets financés par le CRM ont appris aux chercheurs de différentes disciplines à travailler ensemble. Parce que les études portant sur la santé de la population sont axées sur des sondages envoyés à des milliers de répondants éventuels, les chercheurs ont tendance à établir leur budget selon le nombre de timbres et d'enveloppes qu'ils vont devoir acheter, ce qui « laisse peu de place à l'innovation et au travail supplémentaire dans le cadre des projets », a-t-elle précisé.

Le Dr Bryant a identifié les polymorphismes génétiques comme étant susceptible de devenir un domaine d'intérêt commun pour les spécialistes des études de population et les spécialistes du comportement. Sachant que la prédisposition génétique pourrait être responsable de cinq à dix pour cent des cancers, elle a mentionné qu'il sera important d'examiner les interactions des gènes et de l'environnement, et surtout le risque accru de cancer causé par une diète particulière chez les personnes ayant des polymorphismes précis. Les études de population axées sur un ou deux facteurs seulement pourraient ne pas détecter l'augmentation du risque de cancer, du moins dans la même mesure.

Elle a illustré le problème en imaginant une population au sein de laquelle 25 p. 100 des gens possèdent un polymorphisme des enzymes qui cause une vulnérabilité à la viande trop cuite. « Même si la population ayant un enzyme lent était multipliée par cinq, si vous procédiez à une étude basée sur la population entière, le risque relatif s'établirait à environ 1,8, ce qui pourrait ne pas être significatif sur le plan statistique. Si la fréquence du gène était encore moins élevée et s'établissait à environ 10 p. 100, vous auriez très peu de chance de le découvrir ». La prochaine question est la suivante : les gens écouteraient-ils les messages personnalisés fondés sur ce type de recherche, particulièrement au moment où « la population semble être lasse des messages? »